



RICARDO JOSE BENICIO VALADARES

**DIFERENÇAS ENTRE GÊNEROS, NO PADRÃO DO SONO E NA
OCORRÊNCIA DE COMORBIDADES, EM PACIENTES
OBESOS COM APNÉIA OBSTRUTIVA DO SONO**

**Brasília - DF
2011**

RICARDO JOSE BENICIO VALADARES

**DIFERENÇAS ENTRE GÊNEROS NO PADRÃO DO SONO E NA
OCORRÊNCIA DE COMORBIDADES EM PACIENTES OBESOS
COM APNÉIA OBSTRUTIVA DO SONO**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre, pelo Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas - Área Pneumologia. Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília. Orientador: Prof. Dr. Carlos Alberto de Assis Viegas.

**Brasília - DF
2011**

RICARDO JOSE BENICIO VALADARES

**DIFERENÇAS ENTRE GÊNEROS NO PADRÃO DO SONO E NA
OCORRÊNCIA DE COMORBIDADES EM PACIENTES OBESOS
COM APNÉIA OBSTRUTIVA DO SONO**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre, pelo Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas - Área Pneumologia. Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília. Orientador: Prof. Dr. Carlos Alberto de Assis Viegas.

Aprovada em: ___ / ___ / ___

Prof. _____

**Brasília - DF
2011**

À minha família de partida, especialmente a meu pai e minha mãe, que de forma sábia e perseverante, educaram-me para seguir nessa caminhada. E a minha família atual, esposa Andrea e filhas Marina e Luana, que tolerantemente permitiram minha dedicação a este trabalho.

Aos meus orientadores, Prof. Dr. Carlos Viegas e Prof. Dr. Eduardo Gaio, que, de forma acolhedora e gentil, conduziram minha caminhada pela pós-graduação.

Aos meus grandes amigos e sócios André, Rubens, Leonardo e Sebastião que souberam aceitar minha ausência na clínica e ofereceram grande apoio para que tivesse tranquilidade na elaboração desta dissertação.

Aos amigos, Siomara Bampirra, Roberto Salerno, Marcos Pádua e José Silvério, que sempre tiveram palavras amigas e sábias nas horas de dificuldade.

Aos pacientes que permitiram a realização deste trabalho.

A todos aqueles que direta ou indiretamente torceram pelo meu sucesso nesta jornada.

“Ninguém pode construir em teu lugar as pontes que precisarás passar para atravessar o rio da vida - ninguém, exceto tu, só tu. Existem, por certo, atalhos sem números, e pontes, e semideuses que se oferecerão para levar-te além do rio; mas isso te custaria a tua própria pessoa; tu te hipotecarias e te perderias. Existe no mundo um único caminho por onde só tu podes passar. Onde leva? Não perguntes, segue-o”.
(Nietzsche)

RESUMO

Introdução: Apnéia obstrutiva do sono e obesidade são grandes problemas de saúde pública, que têm crescido ao longo das últimas três décadas. Os pacientes portadores destas doenças, isoladamente ou em conjunto, possuem maior propensão para comorbidades cardiovasculares, cerebrovasculares e comportamentais, gerando alto impacto financeiro nos sistemas de saúde. Estas comorbidades são decorrentes de prejuízo na qualidade de sono. Publicações recentes sugerem que estas doenças se apresentam de forma diferente entre os gêneros.

Objetivos: este estudo visa comparar as comorbidades mais frequentemente associadas a cada gênero e a arquitetura do sono, por meio de variáveis polissonográficas, em uma amostra de indivíduos obesos.

Material e Métodos: trata-se de um estudo transversal, que realizou coleta de dados referentes a comorbidades e polissonografia em prontuário de 284 indivíduos obesos (IMC > 30 Kg/m²), avaliados no Laboratório de sono do Hospital Universitário de Brasília. A análise estatística, de variáveis contínuas foi feita com os testes t de Student e Mann-Whitney, conforme observação de distribuição Gaussiana ou não. Para as variáveis categóricas, empregamos do teste qui-quadrado ou exato de Fisher. Os cálculos foram realizados com o software SAS 9.2 para Windows.

Resultados : foram estudados 284 pacientes, sendo 137(48,2%) do gênero masculino e 147(51,8%) do gênero feminino. A média de idade foi de 45,69±14,48 para homens e 45,6 ±13,56 para mulheres p= (0,9579). A média de IMC foi de 35,56±5,37 para homens e 39,89±8,07 para mulheres (p<0,0001). A média de circunferência cervical foi de 44,51±3,10 para homens e 39,26±3,50 para mulheres (p<0,0001). Com relação a variáveis polissonográficas, mulheres apresentaram maior LatREM 146,50± 85,93 x122,3±68,28 (p=0,0210)e maior % de delta 10,09±7,48 x 7,55±6,57 (p=0,0037); homens apresentaram maior Micro 38,37± 27,44 x 28,07±21,23(p=0,0017) e maior IAH 30,56±27,52 x 17,31±21,23(p<0,0001). As comorbidades mais associadas ao gênero feminino foram: Diabetes Mellitus29% x 9,49% (p=0,0132),

HIPOTIR 20% x 2,19% $p < 0,0001$ e DEPESS 81,63% x 51,22% $p < 0,0001$. O gênero masculino apresentou maior associação com IAM 6,57% x 1,38% $p = 0,0245$ e ETIL 33,88% x 11,34% $p < 0,0001$.

Conclusão : em nossa amostra, indivíduos do gênero masculino apresentaram maior circunferência cervical, maiores índices de apnéia e fragmentação do sono, maior utilização de álcool e maior propensão a infarto do miocárdio. Mulheres, em contrapartida, demonstraram ser mais obesas e ter maior propensão para Diabetes Mellitus, hipotireoidismo e depressão.

Palavras- chaves: Obesidade. Apnéia do sono. Gênero. Comorbidade

ABSTRACT

Objectives: The aim of this study is to compare the co-morbidities most related to each gender and the sleep patterns of obese patients with sleep apnea(osa).

Methods : Cross sectional study. Sample of 284 obese individuals with osa.The statistical analysis was performed using the t Student test and Mann-Whittney test for continuous variables and chi-square or Fisher exact test for categorical variables. We used SAS 9.2 for Windows.

Results : From 284 pacientes, 137(48,2%) male gender and 147(51,8%) females.The medium age was $45,69 \pm 14,48$ for males and $45,6 \pm 13,56$ for females $p= (0,9579)$. The averageBMI was $35,56 \pm 5,37$ for males and $39,89 \pm 8,07$ for females ($p < 0,0001$). The average neck circumference was $44,51 \pm 3,10$ for males and $39,26 \pm 3,50$ for females ($p < 0,0001$). Concening polysomnography females presented a larger LatREM $146,50 \pm 85,93$ x $122,3 \pm 68,28$ ($p=0,0210$) and a larger % de delta $10,09 \pm 7,48$ x $7,55 \pm 6,57$ ($p=0,0037$); Males had a larger arousal index $38,37 \pm 27,44$ x $28,07 \pm 21,23$ ($p=0,0017$) and AHI $30,56 \pm 27,52$ x $17,31 \pm 21,23$ ($p < 0,0001$). The co-morbidities most associated with female gender were Diabetes Mellitus 29% x $9,49\%$ ($p=0,0132$), Hipothyrodism 20% x $2,19\%$ $p < 0,0001$ and Depression $81,63\%$ x $51,22\%$ $p < 0,0001$. Male gender was related to Isquemic heart disease $6,57\%$ x $1,38\%$ $p=0,0245$ and alcohol intake $33,88\%$ x $11,34\%$ $p < 0,0001$.

Conclusions: Obese males with osa have larger neck circumference, AHI and arousal index. They are also more prone to alcohol intake and Isquemic Heart Disease. Females with osa are more obese and prone to Diabetes Mellitus, Hipothyrodism and Depression.

Key words: Sleep apnea obstructive . Obesity. Gender. Comorbidity

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Valores de referência das variáveis polissonográficas.....	23
Tabela 2 - Classificação do índice de massa corporal conforme Organização Mundial de Saúde(OMS).....	24
Tabela 3 - Classificação de gravidade da Apnéia Obstrutiva do Sono.....	29
Tabela 4 – Prevalência de apnéia obstrutiva do sono entre gêneros no mundo.....	31
Tabela 5 - Procedimentos cirúrgicos mais freqüentes na via aera superior.....	44
Tabela 6 – Médias das variáveis antropométricas e hábitos por gênero.....	55
Tabela 7 – Médias das variáveis polissonográficas por gênero.....	56
Tabela 8 – Prevalência de comorbidades por gêneros.....	57

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Tela representativa dos parâmetros utilizados na polissonografia.....	22
Figura 2 - Anatomia da Via Aérea Superior.....	36
Figura 3 - Avaliação do tamanho da base da língua.....	39
Figura 4 - Avaliação do tamanho das tonsilas palatinas	40
Figura 5 – Posicionamento dos eletrodos da eletrooculografia, eletromiografia submentoniana e da eletroencefalografia.....	51

LISTA DE ABREVIATURAS

AOS	APNÉIA OBSRUTIVA DO SONO
COLS	COLABORADORES
REM	RAPID EYE MOVIMENT (SONO DE MOVMENTOS
OCULARES RÁPIDOS)	
NREM	SONO NÃO REM
C/S	CICLOS POR SEGUNDO
HZ	HERTZ
IMC	ÍNDICE DE MASSA CORPORAL
OMS	ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE
H	HOMENS
M	MULHERES
ESP	ESPANHA
EUA	ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA
SP- BR	CIDADE DE SÃO PAULO – BRASIL
NE	NÃO ESPECIFICADO
IAH	ÍNDICE DE APNÉIA E HIPONÉIA
CC	CIRCUNFERÊNCIA CERVICAL
HUB	HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
LatS	LATÊNCIA PARA O SONO
Lat REM	LATÊNCIA PARA O SONO REM
%DELTA	PERCENTUAL DE SONO DELTA

%REM	PERCENTUAL DE SONO REM
Sat O2 min,	SATURAÇÃO MÍNIMA DE OXIGÊNIO
T90	PERCENTUAL DO TEMPO TOTAL DE SONO COM SATURAÇÃO DE OXIGÊNIO ABAIXO DE 90%
Micro	ÍNDICE DE MICRODESPERTARES
HAS	HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA
IAM	INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO
ANG	ANGINA PECTORIS
ARRIT	ARRITMIA CARDÍACA
ICC	INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA
AVC	ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL
DM	DIABETES MELLITUS
HIPOTIR	HIPOTIREOIDISMO
DEPRESS	DEPRESSÃO
ASM	ASMA
DPOC	DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA
PSG	POLISSONOGRAMA
TTR	TEMPO TOTAL DE REGISTRO
PTS	PERÍODO TOTAL DE SONO
TTS	TEMPO TOTAL DE SONO
EfS	EFICIÊNCIA DO SONO
Desp	DESPERTARES
MC	MOVIMENTOS CORPORAIS
TRon	TEMPO DE RONCO

MP	MOVIMENTOS DE PERNAS
%E1	PERCENTAGEM DE ESTÁGIO 1
%E2	PERCENTAGEM DE ESTÁGIO 2
AC	APNÉIA CENTRAL
AO	APNÉIA OBSTRUTIVA
AM	APNÉIA MISTA
Hip	HIPOPNÉIA
ESE	ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH
CP	CIRCUNFERÊNCIA DO PESCOÇO
APAP AUTOMÁTICO	DISPOSITIVO DE PRESSÃO POSITIVA CONTÍNUA
BIPAP NÍVEIS	DISPOSITIVO DE PRESSÃO POSITIVA CONTÍNUA EM DOIS
CPAP	DISPOSITIVO DE PRESSÃO POSITIVA CONTÍNUA

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	16
1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	18
1.1 Sono	18
1.1.1 Considerações Gerais	18
1.1.2 Sono Normal	20
1.1.3 Polissonografia	21
1.2 Obesidade	23
1.2.1 Definição	23
1.2.2 Epidemiologia	24
1.2.3 Obesidade e Sono	25
1.2.4 Obesidade e Apnéia Obstrutiva do Sono	26
1.3 Apnéia Obstrutiva do Sono	27
1.3.1 Definição	27
1.3.2 Epidemiologia	29
1.3.3 Fatores de risco	32
1.3.4 Quadro Clínico	37
1.3.5 Exame Físico	38
1.3.6 Diagnóstico Polissonográfico	40
1.3.7 Comorbidades	41
1.3.8 Tratamento	41
1.3.9 Custos	44
2. OBJETIVO	46

3. MATERIAL E MÉTODOS	47
3.1 Tipo de Estudo	47
3.2 Critérios de Inclusão	47
3.3 Critérios de Exclusão	47
3.4 Aspectos Éticos	48
3.5 Protocolo	48
3.6 Polissonografia	49
3.7 Estatística	53
4. RESULTADOS.....	54
4.1 Pacientes Excluídos	54
4.2 Pacientes incluídos	54
4.2.1 Variáveis Antropométricas e de Hábitos	54
4.2.2 Variáveis Polissonográficas	55
4.2.3 Comorbidades	56
5. Discussão.....	58
5.1 Variáveis antropométricas e hábitos	58
5.2 Variáveis polissonográficas	60
5.3 Comorbidades	61
CONCLUSÃO	65
Bibliografia.....	66
Anexos	75

INTRODUÇÃO

Apnéia obstrutiva do sono - AOS - e obesidade são grandes problemas de saúde pública, que têm crescido em conjunto ao longo das três últimas décadas. Enquanto se estima uma prevalência de AOS na população geral de 4% para homens e 2% para mulheres¹, nos pacientes obesos a prevalência estimada encontra-se entre 42 e 48% nos homens e entre 8 e 38% nas mulheres². Os pacientes portadores destas doenças, isoladamente ou em conjunto, possuem maior propensão para comorbidades cardiovasculares, cerebrovasculares e comportamentais; gerando alto impacto financeiro nos sistemas de saúde³. O custo de atendimento a pacientes obesos costuma ser 36% maior que o de não obesos⁴. Os pacientes com AOS, considerando atendimento médico, acidentes e prejuízo da capacidade laborativa, geram um gasto estimado em bilhões de dólares por ano⁵.

Outro achado frequente nestes pacientes é a alteração da arquitetura do sono. Estudos publicados em 2009, por Rao e cols. avaliando homens⁶ e por Theorell- Haglow e cols. avaliando mulheres⁷ apontaram para associação entre obesidade e diminuição do sono de ondas lentas. Entretanto, a única publicação de que temos conhecimento, que compara a arquitetura do sono entre gêneros, restringindo a amostra a indivíduos obesos, é de 2005. RESTA e cols observaram grande fragmentação do sono e predominância de apnéias no sono REM de mulheres obesas quando comparadas com homens obesos⁸. No mesmo ano, Sheperdycky e cols. avaliaram a presença de comorbidades associadas a cada gênero e observaram uma maior

¹ Lee W, Nagubadi S, Kryger M, et al.

² Young T, Peppard P, Gottlieb D.

³ Kyzer S, Charuzi I.

⁴ Lee W, Nagubadi S, Kryger M, et al.

⁵ Kapur V.

⁶ Rao M, Blackwell T, Redline S, et al. K,

⁷ Theorell- Haglow J, Berne C, Janson C, et al.

⁸ Resta O, Carpagno G, Lacedonia D, et al.

associação de depressão e hipotireoidismo com o gênero feminino e de etilismo com o gênero masculino.

As características de apresentação da AOS, entre os gêneros, ainda não está bem estabelecida. Estudos sugerem que existem diferenças significativas, que interferem na capacidade dos profissionais de saúde em reconhecer estes pacientes.

1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1 Sono

1.1.1 Considerações Gerais

O sono ocupa em torno de um terço de nossas vidas e pesquisas vem demonstrando cada vez mais, sua importância para a nossa saúde e bem-estar⁹.

Historicamente, o sono sempre intrigou a humanidade, despertando várias teorias acerca de sua função e significado. O filósofo grego Aristóteles contemplou o mundo antigo com o mais detalhado estudo sobre o sono e os sonhos. Ele dividiu seus estudos em três ensaios: “De Somno et Vigilia”, “ De Insomnis” e “De Divination per Somnum”, nos quais postulou suas teorias. Aristóteles acreditava que sono e vigília eram fenômenos opostos, relacionados à ativação e inativação do sensorio, atribuído ao coração. Ele sugeriu que o sono fosse induzido por metabólitos da alimentação, que espessavam e aqueciam o sangue e, ao serem resfriados no cérebro, desativavam o coração¹⁰.

Esta consideração do sono como um fenômeno passivo, durou vários séculos e não se observava muita diferença entre sono e outros estados inativos, como: coma, torpor, intoxicação, hipnose, anestesia e hibernação.

A ciência começa a prover dados mais consistentes sobre sono e mudar a visão deste como um estado passivo, quando Hans Berger em 1928 grava atividade elétrica cerebral humana e demonstra claras diferenças entre sono e vigília. Seus estudos são complementados por publicações de Loomis, Davis e Harvey, entre 1937 e 1939, que detalham mais as características das ondas cerebrais durante o sono. E por Blake e cols., que observam que o

⁹ Krishnan V, Collop NA.

¹⁰ Barbera J.

eletroencefalograma (EEG) do sono se caracteriza por ondas lentas, de alta amplitude e presença de fusos. Ainda, que na vigília, observam-se ondas de baixa amplitude e ritmo alfa¹¹.

A descrição de um estado extremamente ativo, com movimentação ocular rápida durante o sono, sinalizando atividade cortical, nomeado como REM, é um marco histórico para a medicina do sono. Este achado descrito por Kleitman e Aserinsky, em 1953, provê as bases para o sono começar a ser enxergado como um processo ativo e relevante à saúde. Além disso, eles introduzem um método de observação destes movimentos, chamado eletrooculografia, utilizado até os dias atuais¹².

As pesquisas prosseguiram, com mais detalhamentos do eletroencefalograma, dos padrões, estágios e ciclos do sono, até que Retschafen e Kales foram convocados a organizar uma força tarefa, em 1968, que permitisse uma padronização da terminologia e dos critérios de avaliação do sono pela comunidade científica. Esta padronização gerou um manual de estagiamento do sono, utilizado até os dias de hoje¹³.

Em 1970, surge o primeiro centro clínico voltado à assistência aos pacientes com distúrbios de sono, em Stanford (Califórnia), nos Estados Unidos . A partir daí, vários outros vão surgindo pelo mundo¹⁴. A organização destas estruturas de assistência e pesquisa permite a evolução do conhecimento sobre o sono normal e seus distúrbios. O interesse da comunidade científica, desde então, foi tão significativo que entre 1974 e 2004 quase que quadruplicou o número de publicações anuais sobre o tema. Partiu-se de 2384 artigos em 1974 para 9721 em 2004¹⁵.

Dentre os diversos distúrbios de sono, a Apnéia Obstrutiva do Sono(AOS) vem sendo foco de grande interesse. Existem indícios cada vez mais consistentes da sua relação com déficit cognitivo, gerando prejuízo laboral e de aprendizado, bem como acidentes por prejuízo na

¹¹ Dement WC.

¹² Aserinsky E, Kleitman N.

¹³ Deak M, Epstein L.

¹⁴ Dement WC.

¹⁵ Robert C, Wilson CS, Gaudy JF, et al.

capacidade de atenção. Além disso, há fortes indícios de seu papel como causa de doenças cardiovasculares, metabólicas e cerebrovasculares¹⁶.

Curiosamente, a primeira descrição da AOS foi feita pelo novelista inglês, Charles Dickens, em seu “ The Pickwick Papers” de 1836. Na narrativa havia referência a um personagem chamado “fat boy Joe”, obeso e portador de extrema sonolência diurna. Posteriormente, Burwell e cols., em 1956, faziam referência a este personagem, na primeira descrição da doença em revista científica médica. Neste artigo, ele avalia pacientes obesos, com sonolência excessiva diurna e hipercapnia, dando o nome de Síndrome de Pickwick¹⁷.

Desde então, há correlação clara entre AOS e obesidade, e conseqüentemente dos efeitos deletérios da obesidade no sono. Atualmente o enfoque está sendo centrado em identificar as diferenças entre os gêneros e otimizar a capacidade de diagnosticar os casos existentes¹⁸.

1.1.2 Sono Normal

O sono normal é dividido em dois tipos: REM (sono de movimentos oculares rápidos) e NREM, ou não REM(sono no qual movimentos oculares rápidos estão ausentes). Estes estágios costumam se alternar em um padrão cíclico ao longo da noite, repetindo-se entre 4 a 6 vezes. Habitualmente, o sono se inicia pelo NREM, que costuma ser dividido nos estágios 1, 2, 3 e 4. Para efeito de marcação dos estágios, os de número 3 e 4 costumam ser agrupados sob a denominação de sono Delta, em decorrência do tipo de onda que o caracteriza¹⁹.

Esta caracterização é feita por intermédio do eletroencefalograma, do eletrooculograma e do eletromiograma, no qual a captação de padrões específicos dos potenciais elétricos permite a distinção dos estágios. As ondas eletroencefalográficas são identificadas conforme amplitude e frequência, expressas em ciclos por segundo(c/s) ou Hertz(Hz). Vários potenciais elétricos podem

¹⁶ Lee W, Nagubadi S, Kryger M, et al.

¹⁷ Dement WC.

¹⁸ Lee W, Nagubadi S, Kryger M, et al.

¹⁹ Silva, R.

ser captados no exame, entretanto, as ondas relevantes são: delta(abaixo de 3,5 Hz), teta (entre 4 e 7,5Hz), alfa (entre 8 e 13 Hz) e beta (acima de 13 Hz)²⁰.

No sono normal, o NREM é caracterizado pelo eletroencefalograma sincronizado, presença de ondas tipo fusos, complexos K e ondas lentas de alta voltagem. Paradoxalmente o sono REM é caracterizado por ativação e dessincronização do EEG, atonia muscular e episódios de movimentação ocular rápida²¹.

Em um indivíduo, adulto e jovem, a progressão dos estágios costuma se dar conforme a seguir: vigília relaxada seguida de estágio 1, posteriormente 2 e sono delta. Entre 70 e 120 minutos do início do sono aparece o primeiro episódio de sono REM, que costuma ser curto, durando entre 2 e 5 minutos. Encerrado o REM começa novo ciclo a partir do estágio 2, progredindo para outro delta seguido de novo episódio de REM. Ao longo da noite, observa-se que a duração do delta vai diminuindo e a do REM aumentando, havendo maior predominância deste último na segunda metade da noite de sono²².

Estes ciclos vão se alternando ao longo da noite com duração total de 5 horas para um pequeno dormidor e até 10 horas para um grande dormidor. A maioria da população tem uma duração média de sono entre 7 e 8 horas²³.

No final de uma noite, observa-se que o sono NREM ocupa entre 75 e 80 % do tempo total de sono, no qual o estágio 1 representa de 2 a 5%, o estágio 2 de 45 a 55% e o sono delta de 7 a 23%. O sono REM costuma representar entre 20 e 25 % do tempo total de sono²⁴.

A idade do indivíduo, a temperatura ambiente, doenças subjacentes e uso de drogas são fatores que podem interferir no padrão descrito, também chamado arquitetura do sono²⁵.

1.1.3 Polissonografia

²⁰ Silva, R.

²¹ Silva, R.

²² Silva, R.

²³ Silva, R.

²⁴ Silva, R.

²⁵ Silva, R.

A polissonografia em laboratório de sono é considerada o padrão ouro no diagnóstico dos distúrbios respiratórios do sono, entre eles a AOS. Este exame consiste em monitorar variáveis fisiológicas de ordem neurológica, cardiovascular, respiratória e esqueléticas por meio da captação dos dados de eletrodos, estrategicamente posicionados, por um polígrafo. Este conjunto de informações é registrado de forma digital em uma tela de computador e analisado em períodos de 30 segundos, denominados épocas (figura1).

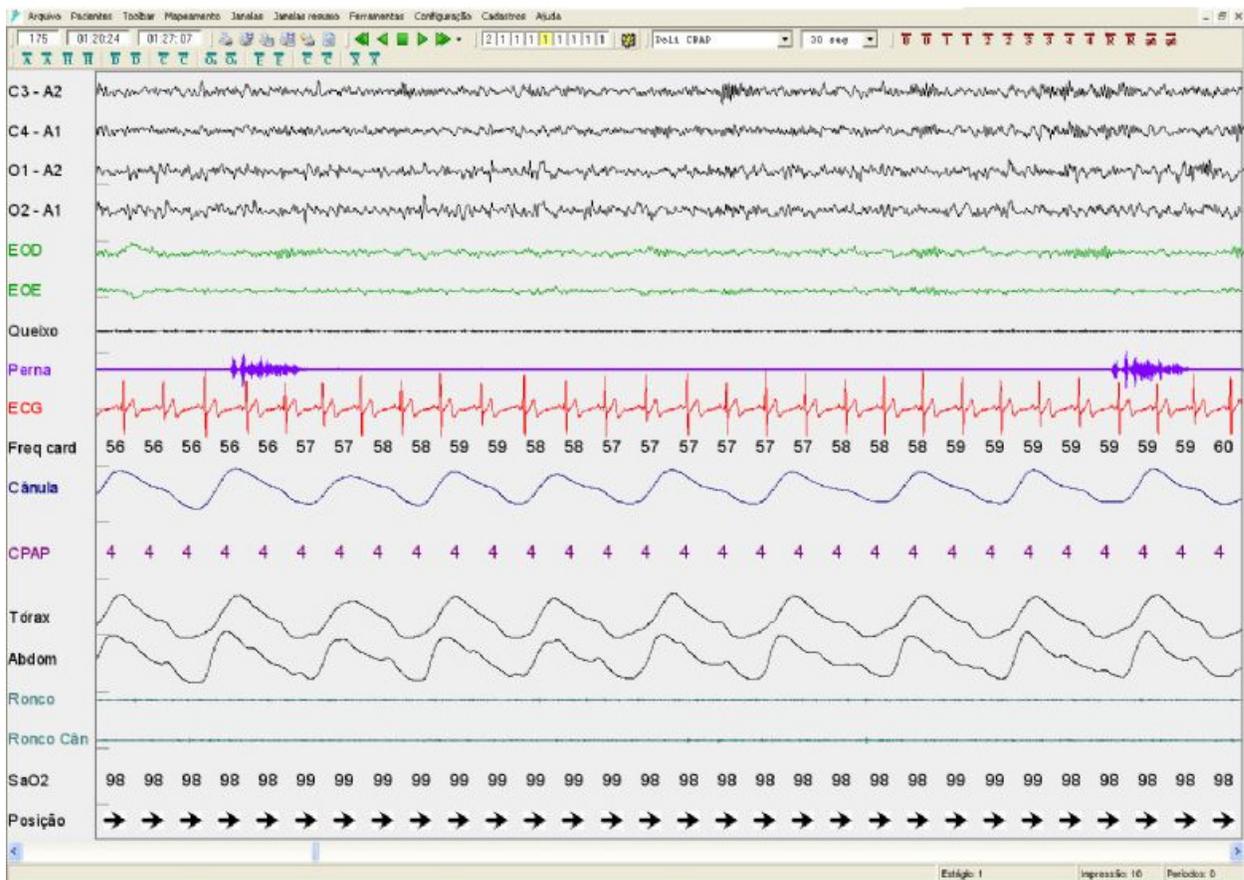


Figura 1 - Tela representativa dos parâmetros utilizados na polissonografia. (Arquivo pessoal)

A polissonografia basal, ou diagnóstica, é montada com 15 canais, sendo eles: eletroencefalograma com 4 canais (sendo dois de reserva em caso de falha do principal), eletroculograma, cânula nasal e termistor para fluxo de ar, eletromiograma mentoniano para verificação de tônus, sensor de ronco, cintas torácica e abdominal para avaliação de movimentação respiratória, sensor de posição para avaliação de decúbito, eletrocardiograma na derivação D2, oxímetro de pulso e eletromiograma tibial para avaliação da movimentação de membros inferiores.

O laudo da polissonografia citará os resultados referentes aos seguintes parâmetros: horário de início do registro, horário de início do sono, horário de término do registro, horário de término do sono, tempo total de sono, tempo total acordado, eficiência do sono, latência para estágio 1 ou início do sono, latência para o sono REM, duração e percentual de sono 1, duração e percentual de sono 2, duração e percentual de sono delta (estágios 3 e 4 somados), duração e percentual de sono REM, número de apneias por hora de sono (separadas em obstrutivas, centrais e mistas), número de hipopnéias por hora de sono, somatório de apneias e hiponeias por horas de sono, saturação máxima, média e mínima do oxigênio arterial, presença e quantificação de movimentos corporais por hora de sono e presença de arritmias cardíacas. A tabela a seguir apresenta os índices normais dos principais parâmetros da polissonografia.

Tabela 1: Valores de referência das variáveis polissonográficas

Variável	Valor normal
Tempo total de sono	5 a 10 horas
Eficiência do sono	acima de 85%
Latência de sono	abaixo de 30 minutos
Latência do REM	70 a 120 minutos
% sono 1	2 a 5 %*
% sono 2	45 a 55 %*
% sono delta	7 a 23%*
% sono REM	20 a 25%*
IAH	< 5 /hora
Microdespertares	< 10/hora

1.2 Obesidade

1.2.1 Definição

Obesidade é definida como o excesso de gordura corporal. É uma doença complexa, multifatorial e crônica. Ela decorre da integração de fatores sociais, comportamentais, culturais, fisiológicos, metabólicos e genéticos²⁶. A obesidade é mensurada pelo Índice de Massa

²⁶ Clinical Guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults- The evidence report .

corporal(IMC). Este índice é calculado pela divisão do peso em quilogramas pelo quadrado da altura em metros. A partir de 30 unidades de IMC, consideramos obesidade, vide tabela 2.

Tabela 2: Classificação do índice de massa corporal conforme Organização Mundial de Saúde(OMS)

Classificação	IMC (Kg/m ²)
Normal	18,5 a 24,9
Sobrepeso	25 a 29,9
Obesidade classe I	30 a 34,9
Obesidade classe II	35 a 39,9
Obesidade mórbida	>40

1.2.2 Epidemiologia

Ao longo de milênios, a humanidade lutou contra a fome, doenças e ambiente hostil. Neste período, que se estendeu até as últimas décadas do século XIX, o grande problema foi a desnutrição, que favorecia a doenças e epidemias, bem como, abreviava a expectativa de vida das pessoas²⁷.

O surgimento da sociedade industrial modificou gradativamente este quadro. Inicialmente, focando no combate à desnutrição; e posteriormente pela grande facilidade de acesso a alimentos altamente calóricos e de baixo custo, culminando na atual epidemia mundial de obesidade²⁸.

Nas primeiras décadas do século XX, surgiram estudos evidenciando que a adição de açúcar e gordura à dieta regular, diminuía a desnutrição em crianças pobres, e isto tornou-se prática corrente. Posteriormente, Boyd-Orr (diretor fundador da Food and Agriculture Organization- FAO), trouxe este conceito para a classe trabalhadora, objetivando baratear estas

²⁷ Lee W, Nagubadi S, Kryger M, et al.

²⁸ Fogel RW, Costa DL.

fontes calóricas, e melhorar a capacidade produtiva. Dados da FAO de 2002 evidenciaram uma produção mundial de 2600Kcal per capita²⁹.

Ao longo das demais décadas do século XX, a obesidade foi se tornando cada vez mais prevalente nas sociedades industrializadas. Inicialmente nas camadas sociais mais abastadas e posteriormente nas demais, culminando com o reconhecimento de uma epidemia pela Organização Mundial de Saúde em 1997³⁰.

A partir de 1980, o problema já chamava atenção na Europa, onde se estima que hoje, em torno de 20% da população adulta do continente esteja obesa. A maior concentração é na Europa central, sul e leste³¹.

Nos Estados Unidos, o quadro é alarmante. Em torno de 64,5% da população adulta, acima de 20 anos de idade, apresenta sobrepeso ou obesidade³².

No Brasil, conforme dados da OMS de 2010, 8,9 % dos homens e 16% das mulheres acima de 15 anos de idade encontram-se obesos. Em 2003, Abrantes e cols publicaram estudo avaliando as populações das regiões nordeste e sudeste³³. Observaram maior prevalência de obesidade no gênero feminino, com pico de prevalência entre 50 e 69 anos de idade. No mesmo ano, Marinho e cols publicaram estudo mostrando maior prevalência de obesidade entre mulheres de segmentos pauperizados da população, especialmente as moradoras de região rural³⁴. A avaliação foi conduzida em dois municípios do estado de São Paulo.

1.2.3 Obesidade e Sono

A observação de uma epidemia de obesidade em concomitância com a progressiva diminuição das horas de sono no mundo moderno, gerou nos pesquisadores a suspeita de um nexo de causalidade entre estes fatos. Na última década, várias publicações sugeriram que a

²⁹ Caballero, B.

³⁰ Caballero, B.

³¹ James, W.P.

³² Racette SB, Deusinger SS, Deusinger RH.

³³ Abrantes MM, Lamounier JA, Colosino EA.

³⁴ Marinho SP, Martins IS, Perestrelo JP, et al.

diminuição das horas de sono gerava ganho de peso. Estudos longitudinais apontaram para uma forte associação entre sono curto e obesidade, em crianças e adultos jovens(até 34 anos), porém nos demais adultos esta associação ainda não está bem estabelecida³⁵.

Poucas publicações avaliaram a arquitetura do sono em pacientes obesos sem AOS. Estas publicações observaram que estes pacientes apresentam maior latência de sono, diminuição da porcentagem dos sonos delta e REM e diminuição da eficiência do sono. Do ponto de vista clínico, pacientes obesos apresentam engasgos, sufocamentos, roncos elevados e sensação de sono não reparador, em maior frequência, quando comparados a indivíduos com peso adequado. Outra observação importante foi que 35% destes pacientes queixam de sonolência excessiva diurna, apesar de não terem apnéia do sono^{36 e 37}.

Em geral, atualmente há indícios consistentes de que obesidade fragmenta o sono e reduz a qualidade de vida das pessoas³⁸.

1.2.4 Obesidade e Apnéia Obstrutiva do Sono

Vários estudos demonstram, de forma consistente, que obesidade é o fator de risco mais significativo para AOS. Do ponto de vista epidemiológico, a prevalência de AOS em obesos mórbidos encontra-se entre 40 a 90%. A prevalência geral em obesos, de qualquer categoria, está em torno de 40%; e aproximadamente 70% dos pacientes com AOS são obesos³⁹.

Dentre os fatores de risco para AOS, a obesidade é o único reversível⁴⁰. Análise do “Wisconsin Sleep Cohort” mostrou que 10% de redução do peso corporal reduz em torno de 26% a severidade da AOS, medida pelo IAH⁴¹.

³⁵ Nielsen LS, Danielsen KV, Sorensen TI.

³⁶ Resta O, Foschino MP, Bonfitto P, et al.

³⁷ Vgontzas AN, Bixler EO, Tan TL, et al.

³⁸ Vgontzas AN, Bixler EO, Tan TL, et al.

³⁹ Carter R 3rd, Watenpaugh DE.

⁴⁰ Pillar G, Shehadeh N.

⁴¹ Peppard PE, Young T, Palta M, et al.

Estudos recentes apontam para um ciclo vicioso de associação, no qual a AOS aumenta a obesidade e esta piora a AOS. Os mecanismos envolvidos ainda não são plenamente conhecidos⁴². Porém, sugere-se que fatores como: menor propensão a atividade física em decorrência de sonolência⁴³, redução do sono delta, que interfere diretamente no metabolismo energético, por meio de alterações na sensibilidade à insulina⁴⁴, na secreção do hormônio da saciedade leptina, na secreção de grelina e do hormônio GH⁴⁵, e uso de medicamentos para comorbidades comuns em obesos, como depressão⁴⁶ e diabetes tipo 2⁴⁷, que tem como efeito colateral o ganho de peso. Outro mecanismo proposto é a elevação crônica do tônus simpático, em decorrência da hipoxemia e hipercapnia relacionadas às paradas respiratórias, que, além de favorecer a hipertensão arterial sistêmica e cardiopatias, também interfere no metabolismo energético, prejudicando seu balanço e favorecendo ao diabetes⁴⁸. Outro enfoque recente é a ativação inflamatória crônica pelo aumento de produção de radicais livres, secundário à hipoxemia, como possível causador de AOS. Este enfoque mais recente sugere que a AOS é uma doença inflamatória⁴⁹.

1.3 Apnéia Obstrutiva do Sono

1.3.1 Definição

Apnéia significa parada respiratória e hipopnéia redução do fluxo respiratório. Quando definida como apnéia do sono esta pausa deve durar mais que 10 segundos, deve haver uma

⁴² Carter R 3rd, Watenpaugh DE.

⁴³ Basta M, Lin HM, Pejovic S, et al.

⁴⁴ Tasali E, Leproult R, Ehmann DA, et al.

⁴⁵ Klok MD, Jakobsdottir S, Drent ML.

⁴⁶ Ransford CP.

⁴⁷ Carter R 3rd, Watenpaugh DE.

⁴⁸ Zwillich CW.

⁴⁹ Hotamisligil GS.

queda na amplitude do termistor maior que 90% da linha de base e pelo menos 90% da duração do evento encontrar o critério de redução da amplitude. Ela pode ser classificada como obstrutiva (na presença de esforço respiratório aferido nas cintas torácica e abdominal, com ausência de fluxo), central (ausência de fluxo e esforço respiratório) e mista (inicia-se com características centrais e termina como obstrutiva). As hipopnéias são identificadas quando se observa uma queda superior a 30% no fluxo da cânula nasal, com duração mínima de 10 segundos associado a dessaturação de 4% da oxihemoglobina, verificada na oximetria. Existe também um critério alternativo, para identificação de hipopnéias, em que se observa uma queda de 50% na amplitude do traçado da cânula associado a dessaturação de 3% da oxihemoglobina ou a um microdespertar. Ao marcar as hipopnéias, apenas um dos critérios deve ser utilizado, jamais os dois. O primeiro é o mais recomendado⁵⁰.

Para caracterização de apnéia obstrutiva do sono, como distúrbio respiratório, é necessário que o somatório de apnéias e hipopnéias exceda um total de 5 eventos por hora de sono⁵¹.

Já, para que se caracterize a Síndrome da Apnéia e Hipopnéia Obstrutiva do sono(SAHOS), é necessário uma das situações a seguir⁵²:

1. Somatório das apnéias e hipopnéias superior a 5 eventos hora, na presença de sintomas como: sonolência diurna, roncos, apnéias testemunhadas por terceiros, engasgos ou despertares súbitos por sufocamento.
2. Somatório das apnéias e hipopnéias superior a 15 eventos por hora de sono, independentemente de sintomatologia.

De acordo com o número de eventos por hora de sono a Síndrome pode ser classificada como leve, moderada ou severa.

⁵⁰ American Academy of Sleep Medicine.

⁵¹ American Academy of Sleep Medicine.

⁵² American Academy of Sleep Medicine.

Tabela 3: Classificação de gravidade da Apnéia Obstrutiva do Sono.

CLASSIFICAÇÃO	IAH/hora
LEVE	5 A 14,9
MODERADA	15 A 29,9
GRAVE	ACIMA DE 30

1.3.2 Epidemiologia

Apesar dos indícios consistentemente alarmantes, quanto ao aumento da prevalência e incidência da doença, existem várias limitações com relação aos dados epidemiológicos na literatura mundial. A metodologia de coleta das informações interfere diretamente magnificando ou minimizando a ocorrência desta. A verdadeira prevalência da síndrome clínica ainda não foi estimada. Fatores como seleção de populações clínicas, em amostras de conveniência, limitam a confiabilidade dos achados. Poucos estudos epidemiológicos conseguiram utilizar a polissonografia como parâmetro de diagnóstico. A maioria utiliza questionários, o que torna a informação imprecisa⁵³.

Entretanto, mesmo os estudos que utilizam a polissonografia têm limitações. Um bom exemplo disto é a forma de marcação de hipopnéias. Quando se usa a regra de redução de fluxo associado a 3% de dessaturação ou microdespertar, conforme dados do Sleep Heart Health Study, o IAH médio aumenta em 3 vezes e o número de indivíduos com apnéia moderada ou severa tende a dobrar. Contudo, a maneira ideal de mensurar as hipopnéias ainda não está bem estabelecida, pois a correlação com os desdobramentos da doença também é conflitante⁵⁴. Por exemplo, dados do Cleveland Family Study sugerem que o índice de microdespertares é um preditor melhor para hipertensão que o IAH⁵⁵. Em contrapartida, dados do Sleep Heart Health

⁵³ Lee W, Nagubadi S, Kryger M, et al.

⁵⁴ Kapur V.

⁵⁵ Sulit L, Stofer-Isser A, Kichner HL, et al.

Study apontam hipopnéias com dessaturação superior a 4%, e não aquelas associadas a microdespertares ou dessaturação de 3%, como melhor preditor de doenças cardiovasculares⁵⁶.

Estudo de Young e cols., de 1993, continua como a referência mais citada na literatura mundial. É o estudo com melhor desenho. Avaliou-se uma população de 602 funcionários do estado de Wisconsin, com idade entre 30 e 60 anos, de forma randomizada, com polissonografia, e se observou que, quando apnéia do sono é definida apenas por IAH ≥ 5 eventos/ hora de sono, a prevalência foi de 9% para o gênero feminino e 24% para o gênero masculino. Ao se definir a doença como síndrome, a prevalência foi de 2% para o gênero feminino e 4% para o gênero masculino. Esta autora foi pioneira na identificação de um predomínio masculino da doença⁵⁷.

Outros autores nos Estados Unidos, Espanha, China, Coreia e Índia também estimaram a prevalência de apnéia do sono em seus países, utilizando a polissonografia como método diagnóstico. Na tabela a seguir um resumo dos dados encontrados pelo mundo.

⁵⁶ Punjabi NM, Newman AB, Young TB, et al.

⁵⁷ Young T, Palta M, DempseyJ, et al.

Tabela 4 – Prevalência de apnéia obstrutiva do sono entre gêneros no mundo

Referência	População estudada	Idade(anos)	Prevalência(%)	
			Síndrome	IAH>5
Young e cols. 1993	homens e mulheres dos EUA	30 a 60	H 4	H 25
			M 2	M 19
Bixler e cols. 1998	homens dos Eua	20 a 100	H17	NE
Bixler e cols. 2001	homens e mulheres dos EUA	20 a 100	H 3,9	NE
			M 1,2	NE
Duran e cols. 2001	homens e mulheres da Esp.	30 a 70	H 14	H 26
			M 7	M 28
Ip e cols. 2001	homens da China	30 a 60	H 4,1	H 8,8
Ip e cols. 2004	mulheres da China	30 a 60	M 2,1	M 3,7
Kim e cols. 2004	homens e mulheres da Coréia	40 a 69	H 4,5	H 27
			M 3,2	M 16
Uwadia e cols. 2004	homens da Índia	25 a 65	H 7,5	H 19,5
Sharma e cols. 2006	homens e mulheres da Índia	30 a 60	H 4,9	H 19,7
			M 2,1	M 7,4
Tufik e cols. 2010	homens e mulheres SP- BR	20 a 80	H 40,6	46,5
			M 26,1	30,5

H: homens; M: mulheres; Esp.: Espanha; SP-BR: cidade de São Paulo – Brasil; NE: não especificado

Em 2010 Tufik e cols, publicaram os primeiros dados epidemiológicos de apnéia do sono em nosso país. O autor avaliou uma amostra randomizada de 1101 indivíduos da cidade de São Paulo, sendo 55,3% do gênero feminino e 44,7% do gênero masculino. Os pacientes com IAH \geq 5 corresponderam a 32,9% do total da amostra, sendo: 40,6 % dos participantes do gênero masculino e 26,1 % dos participantes do gênero feminino. Outra observação relevante, neste estudo, foi a associação de apnéia do sono com obesidade. Nesta amostra, a obesidade e o gênero masculino mostraram influência na gravidade da doença, em que 62,6% dos homens com IAH superior a 15 eram obesos contra 21,8% das mulheres com IAH semelhante⁵⁸.

Quando se avalia dados referentes a populações de obesos, observa-se que a prevalência da doença aumenta significativamente. Os obesos mórbidos (IMC \geq 40) possuem uma prevalência de AOS entre 12 a 30 vezes maior que a população geral. Em populações clínicas de

⁵⁸ Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, et al.

obesos, observa-se uma prevalência entre 42 e 48% para o gênero masculino e 8 a 38% para o gênero feminino⁵⁹.

A associação de apnéia obstrutiva do sono com obesidade é uma realidade nos países ocidentais. Nos países asiáticos a prevalência da doença também é alta, porém a prevalência de obesidade é bem inferior à observada nos países ocidentais. Este paradoxo, na verdade, aponta para uma multifatorialidade da doença. Observa-se que obesidade é um relevante fator de risco, porém outros fatores como: estrutura craniofacial, genética, idade e menopausa, entre outros, também estão envolvidos⁶⁰.

Os dados de incidência da AOS são relativamente limitados. Algumas coortes longitudinais estimaram a incidência de apnéia do sono na população geral. A do “Cleveland Family Study” observou 7,5% em 5 anos de acompanhamento, a do “Wisconsin Sleep Cohort” observou 10,6% em 4 anos e finalmente a do “Sleep Heart Heath Study” observou 11,1% para o gênero masculino e 4,9% para o gênero feminino em 5 anos de acompanhamento.

Outro dado epidemiológico relevante é o predomínio do diagnóstico nos indivíduos do gênero masculino, com baixa identificação dos doentes do gênero feminino. Este fato fica bem evidente quando estudos epidemiológicos sugerem uma proporção entre 2-3 homens para cada mulher com a doença; e estudos clínicos mostram uma proporção de 8- 10 homens para cada mulher⁶¹. Isto decorre, em parte, das sistemáticas observações de que homens apresentam doença mais grave, entretanto também sugere que os gêneros podem manifestar a doença de forma diferente. Ou seja, há necessidade de melhor caracterização da doença no gênero feminino, visto que a vasta maioria das publicações tem baixa representatividade do público feminino e não costuma dividir os achados por gêneros⁶².

1.3.3 Fatores de Risco

⁵⁹ Kyzer S, Charuzi I.

⁶⁰ Punjabi NM.

⁶¹ Lin CM, Davidson TM, Ancoli-Israel S.

⁶² Lee W, Nagubadi S, Kryger M, et al.

1.3.3.1 Obesidade

É um fator de risco bem estabelecido na gênese da AOS, no qual se estima que metade da prevalência desta doença seja pela obesidade⁶³. Vários estudos demonstraram que aumento de peso aumenta o risco de AOS. Tishler e cols. observaram que para cada aumento de uma unidade no IMC, o risco de AOS aumenta em 1,14 vezes (95% CI 1,10- 1,19).⁽⁴⁶⁾ Este impacto decai após os 60 anos de idade. Peppard e cols. observaram que, em pacientes com IAH ≤ 15 , um ganho ponderal de 10% aumenta em 6 vezes (95% CI 2- 17) o risco de desenvolver AOS moderada ou severa em intervalo de 4 anos⁶⁴.

Esta associação inversamente proporcional entre obesidade e AOS, também está presente no tocante à perda de peso. Porém, a melhora é mais modesta. Newman e cols. observaram que perda de 10 kg em homens levava a uma chance 5 vezes maior de redução de 15 pontos no IAH, quando comparados a homens com peso estável. Nas mulheres a perda de peso não trouxe reduções significativas no IAH. Mas vale ressaltar que a gravidade da doença no gênero feminino era bem menor⁶⁵.

1.3.3.2 Gênero

Há muito que se observa maior propensão do gênero masculino para desenvolver AOS. Os motivos exatos ainda não estão bem estabelecidos, mas especula-se que características do formato da via aérea, padrão hormonal e padrão de distribuição da gordura corporal sejam razões plausíveis para justificar este fato. Em geral, a razão de proporção de AOS entre homens e mulheres é de 2-3:1. Este padrão só muda na faixa etária da menopausa, na qual esta proporção passa para 1:1.⁶⁶

1.3.3.3 Idade

⁶³ Lee W, Nagubadi S, Kryger M, et al.

⁶⁴ Peppard PE, Young T, Palta M, et al.

⁶⁵ Newman AB, Foster G, Gilveber R, et al.

⁶⁶ Lee W, Nagubadi S, Kryger M, et al.

A progressão de prevalência da AOS com a idade é bem estabelecida, bem como seu platô em torno dos 65 anos⁶⁷. Sua prevalência é maior nos indivíduos entre 35 e 65 anos e as diferenças entre os gêneros diminuem significativamente após a menopausa⁶⁸.

1.3.3.4 Etnia

Até recentemente, a maioria dos estudos epidemiológicos avaliaram apenas populações dos Estados Unidos, Europa e Austrália, tornando os dados da população mundial relativamente escassos⁶⁹.

Na população norte-americana, as avaliações de prevalência entre os diversos grupos étnicos é conflitante. Enquanto amostra do Sleep Heart Health Study não observou diferenças entre os grupos étnicos, outros autores observaram que afroamericanos jovens e idosos têm maior prevalência da doença quando comparados aos brancos. Faltam dados referentes à população de hispânicos e descendentes deste país.

Quando se comparam países ocidentais com os asiáticos, observa-se uma prevalência semelhante entre as duas populações⁷⁰.

1.3.3.5 Genética

A primeira descrição da doença em vários membros de uma família foi feita em 1970 por Sthrol e cols. Parentes de primeiro grau de portadores da doença têm maior propensão de desenvolvê-la que aqueles de não portadores⁷¹.

Dados do Sleep Heart Health Study sugerem que até 35% da variância de severidade da doença pode ser atribuída a fatores genéticos⁷².

⁶⁷ Kapur V.

⁶⁸ Lee W, Nagubadi S, Kryger M, et al.

⁶⁹ Punjabi NM.

⁷⁰ Lee W, Nagubadi S, Kryger M, et al.

⁷¹ Punjabi NM.

⁷² Punjabi NM.

Características como: morfologia do crânio, retroposicionamento de mandíbula e maxila, tamanho e espessura do palato mole, volume da língua e espessura da parede lateral da faringe são herdáveis e podem interferir no potencial de colapso da via aérea⁷³.

1.3.3.6 Menopausa

Em contraste com o gênero masculino, mulheres antes da menopausa têm uma colapsibilidade menor da via aérea, mesmo com índices semelhantes de obesidade. Após a menopausa, a prevalência de apnéia do sono aumenta significativamente, independente de outros fatores de risco. Mulheres que iniciam reposição hormonal precocemente apresentam uma prevalência menor de apnéia do sono, quando comparadas às que não o fazem. Em contraste, a reposição hormonal em mulheres quando diagnosticadas com apnéia do sono não se mostrou com um tratamento altamente efetivo⁷⁴.

1.3.3.7 Tabagismo e Consumo de Álcool

O tabagismo é apontado como um possível fator de risco para apnéia obstrutiva do sono. Estudos epidemiológicos mostram que consumo regular de tabaco está associado a uma prevalência maior de ronco e apnéia obstrutiva do sono. Até o tabagismo passivo foi independentemente associado a roncos regulares⁷⁵.

A hipótese é que o tabaco gera um processo inflamatório na via aérea, danificando-a e alterando mecanismos mecânicos e neurais, que regulam seu tônus.

Hoje existem evidências que a ingestão de álcool, antes de dormir, pode induzir apnéias e hipopnéias em indivíduos saudáveis. O álcool provoca um relaxamento da musculatura da faringe, podendo prolongar a duração das apnéias e agravar a hipoxemia associada. Estudos epidemiológicos são conflitantes na mensuração de risco de desenvolver apnéia do sono em

⁷³ Punjabi NM.

⁷⁴ Lee W, Nagubadi S, Kryger M, et al.

⁷⁵ Punjabi NM.

etilistas crônicos. Porém, o agravamento da doença naqueles indivíduos portadores já está bem estabelecido⁷⁶.

1.3.3.8 Anatomia Craniofacial

Alterações na estrutura osteocartilaginosa da via aérea superior, bem como de seus tecidos moles, podem dificultar significativamente o fluxo do ar, especialmente durante o sono. Retroposicionamento de maxila e mandíbula, hipertrofia de língua, hipertrofia de adenóides e amígdalas, espessamento e redundância do palato mole e posicionamento inferior do osso hióide são alterações que reconhecidamente estreitam a via aérea superior e podem gerar apnéia do sono⁷⁷.

Ao se comparar afroamericanos e brancos, nos Estados Unidos, observou-se que a severidade do IAH nos primeiros estava relacionada à braquicefalia e, nos últimos, a alterações no tecidos moles.⁷⁸

A alta prevalência de AOS na população asiática, apesar do baixo índice de obesidade, é relacionada a alterações como: posicionamento inferiorizado do osso hióide, alargamento do palato mole e estreitamento faríngeo na região retropalatal.

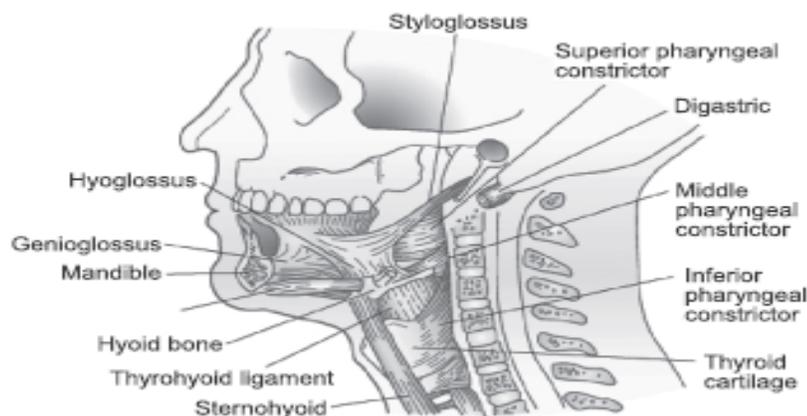


Figura 2 - Anatomia da Via Aérea Superior (adaptado de Kapur e cols.)

⁷⁶ Punjabi NM.

⁷⁷ Punjabi NM.

⁷⁸ Punjabi NM.

1.3.4 Quadro Clínico

Os sintomas da AOS podem ser divididos em noturnos e diurnos. Os sintomas noturnos costumam ser mais bem percebidos pelos parceiros dos pacientes. Em geral, observam-se roncos, engasgos e paradas respiratórias. Quando se entrevistam os parceiros dos pacientes, em torno de 75 % relatam observar as paradas e ficarem preocupados com a duração destas. Em contrapartida, apenas 18 – 31% dos pacientes percebem ter as paradas respiratórias. Outros sintomas noturnos são: noctúria que em 28% dos pacientes fica entre 4 a 7 visitas ao banheiro por noite, sudorese, pirose relacionada a episódios de refluxo, sensação de boca seca (presente em 74% dos pacientes) e acordar sufocado com falta de ar^{79 e 80}.

Os sintomas diurnos são decorrentes do sono não reparador que estes pacientes constantemente experimentam. Fadiga e sonolência são as queixas mais frequentes, que se apresentam com diversas intensidades, trazendo comprometimento laborativo e/ou risco de acidentes. Déficit cognitivo (raciocínio, memória, concentração e evocação) também costuma ser outra queixa frequente que prejudica a capacidade laborativa. Estes pacientes também se queixam de cefaléia matinal(presente em 50 % deles), irritabilidade, ansiedade, depressão. Em torno de um terço dos pacientes se queixam de diminuição da libido^{81 e 82}.

Em geral, estas são as queixas mais frequentes dos pacientes com AOS. Entretanto, estes sintomas não são específicos e podem estar presentes em outras doenças. É a falta de especificidade dos sintomas que dificulta a identificação dos portadores da doença, mantendo o subdiagnóstico elevado, especialmente no gênero feminino. Conforme publicação de Hoffstein e cols., a probabilidade de predizer a existência da doença, baseado apenas em dados clínicos, gira em torno de 50%. Conforme avaliação do autor, informações como: IMC, idade, gênero, exame da faringe e observação do parceiro são as mais relevantes na tentativa de identificar o público alvo⁸³. Young e cols. observaram, em uma amostra de 5615 participantes (53% mulheres e 47%

⁷⁹ Maislin G, Pack AL, Kribbs NB, et al.

⁸⁰ Hoffstein V, Szalai JP.

⁸¹ Kales A, Cadieux RJ, Bixler EO, et al.

⁸² Hoffstein V, Szalai JP.

⁸³ Hoffstein V, Szalai JP.

homens), que o ODDS RATIO para um IAH superior a 15 era de : 2,7 para o gênero masculino; 1,24 para cada década de incremento da idade; 2,87 para ronco habitual (3 a 7 noites por semana); 1,95 para ronco perceptível e 3,96 para ronco intenso; 1,78 para pausas respiratórias ocasionais e 4,03 para as freqüentes (acima de 3 vezes por semana); 1,6 para cada incremento de 5,3kg /m² no IMC e 1,48 para cada 4,32 cm de aumento na circunferência cervical⁸⁴.

Não obstante a falta de especificidade dos sintomas, publicações recentes sugerem que a apresentação da doença é diferente entre os gêneros. Ainda há muita divergência na literatura quanto a isso, porém muitos estudos sugerem que a percepção de sonolência é diferente entre os gêneros. Homens são mais objetivos com este sintoma, enquanto mulheres normalmente se queixam de falta de ânimo e sensação de cansaço. Estas queixas delas tendem a direcionar a investigação para distúrbios do humor, como depressão. Na maioria das publicações as mulheres apresentam ansiedade, depressão e insônia com frequência maior que os homens. Quanto aos demais sintomas, elas são mais propensas a queixar de cefaléia matinal e são mais sintomáticas com IAH menores⁸⁵.

1.3.5 Exame Físico

O exame físico do paciente com apnéia obstrutiva do sono deve contemplar essencialmente duas coisas: distribuição da gordura corporal e morfologia da via aérea superior.

Na avaliação da gordura corporal, duas medidas são essenciais: o IMC e a circunferência cervical(CC). A primeira já foi citada anteriormente e a segunda medida deve ser feita na altura da borda superior da membrana cricótireoidea. A CC costuma mostrar maior correlação com a presença da AOS que o IMC. Kushida e cols observaram que, independentemente do gênero, uma circunferência cervical acima de 40 cm tem uma sensibilidade de 61% e uma especificidade de 93 % para detectar AOS⁸⁶.

A avaliação da via aérea superior tem por objetivo identificar alterações que levem a estreitamento, e conseqüente aumento na resistência de fluxo de ar durante o sono. A

⁸⁴ Young T, Shahar E, Nieto Fj, et al.

⁸⁵ Ye L, Pien GW, Weaver TE.

⁸⁶ Kushida CA, Efron B, Guilleminault C.

ectoscopia já pode dar indícios de obstrução, ao se observar uma retrognatia, projeção anterior dos incisivos superiores, estreitamento de maxila, hipotonia de lábios inferiores, boca entreaberta e deformidades faciais. A avaliação complementar da via aérea, frequentemente, é feita por meio de endoscopia. Na cavidade nasal, alterações da válvula, desvios septais, hipertrofia de conchas inferiores relacionadas aos quadros de rinite e presença de polipose são os distúrbios, que mais frequentemente dificultam o fluxo de ar. Na nasofaringe, a presença de aumento das vegetações adenóides também perturba o fluxo aéreo. É uma condição mais comum em crianças, porém também pode ser encontrada em adultos jovens. Na região da orofaringe, os fatores mais relacionados à obstrução são: a hipertrofia de tonsilas palatinas e a hipertrofia ou retroposicionamento da base da língua⁸⁷. Friedman e cols. propuseram uma modificação no índice de Mallampatti, em que o indivíduo é solicitado a abrir a boca sem que haja protusão exterior da língua⁸⁸. Esta avaliação permite ver o grau de estreitamento da orofaringe por meio da relação anatômica entre as estruturas que a compõem. Este é o método mais utilizado atualmente para avaliação desta região. A Figura 3 mostra a relação da língua com o palato mole e a figura 4 a relação entre as tonsilas e a faringe, com vista à classificação de seu volume.

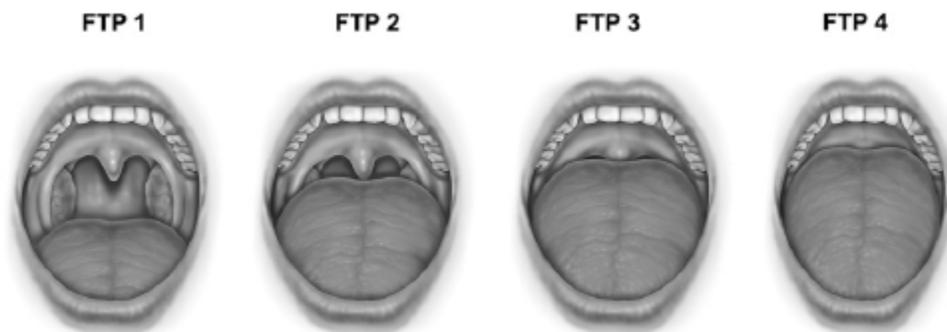


Figura 3 - Avaliação do tamanho da base da língua (adaptado de Friedman e cols.)

⁸⁷ Holty JE, GuilleminaultC.

⁸⁸ FriedmanM, SchalchP.

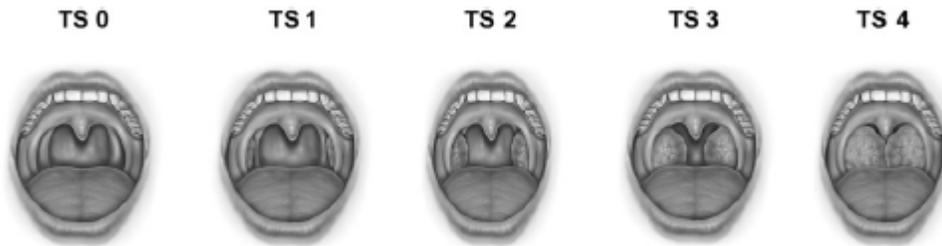


Figura 4 – Avaliação do tamanho das tonsilas palatinas (adaptado de Friedman e cols.)

1.3.6 Diagnóstico Polissonográfico

A polissonografia é o padrão ouro para diagnóstico e aferição de gravidade dos distúrbios respiratórios do sono. Conforme o novo manual da AASM⁸⁹, ela pode ser classificada em quatro tipos conforme a seguir:

- Tipo 1 : polissonografia de noite inteira, realizada em laboratório de sono e acompanhada por profissional técnico treinado. Inclui pelo menos sete canais de registro, entre os a seguir: EEG, EOG, EMG, ECG, fluxo aéreo nasal, esforço respiratório torácico e abdominal, movimentos corporais, posição corporal, saturação da oxi-hemoglobina, sensor de ronco. Este tipo que é considerado o método padrão ouro de diagnóstico dos distúrbios respiratórios do sono.
- Tipo 2 : possui no mínimo sete canais de registro, incluindo EEG, EOG, EMG de região mentoniana, ECG, fluxo aéreo, esforço respiratório e SPO2. O registro é realizado na casa do paciente, sem acompanhamento técnico.
- Tipo 3 : possui pelo menos 4 canais de registro, incluindo fluxo aéreo, esforço respiratório, frequência cardíaca e SPO2. É considerada uma alternativa diagnóstica para pacientes com alta probabilidade clínica de SAHOS. A AASM alerta para a falta de dados que validem o seu uso para adultos acima de 65 anos, crianças e indivíduos com comorbidades (cardiopatias, neuropatias e pneumopatias).

⁸⁹ Epstein L, Kristo D, Strollo PJ, et al.

- Tipo 4 : mede a saturação da oxi-hemoglobina e /ou fluxo de ar. Ainda não há evidências que suportem recomendação do seu uso para o diagnóstico da SAHOS.

1.3.7 Comorbidades

A AOS está associada a várias comorbidades, como fator de risco independente. Isto decorre da perturbação que provoca na qualidade de sono dos seus portadores. Esta perturbação gera alterações ventilatórias, circulatórias, neuronais e metabólicas durante o sono, que interferem diretamente na saúde dos indivíduos⁹⁰.

Ainda não está bem estabelecido se a incidência de hipertensão arterial sistêmica encontra-se associada aos gêneros. Dados do “Wisconsin Sleep Cohort” não observaram diferenças, bem como dados de Bixler e cols. avaliando 1741 homens e mulheres. Entretanto, dados do Sleep Heart Health Study sugerem que a associação de hipertensão arterial seja mais significativa com o gênero masculino. Este estudo também sugere maior propensão a doença isquêmica cardíaca e cerebral nos pacientes com AOS, porém sem observar interferência dos gêneros^{91 e 92}.

Várias publicações sugerem que diabetes tipo 2, depressão e hipotireoidismo e doenças pulmonares (DPOC e Asma) estão mais associadas ao gênero feminino⁹³.

1.3.8 Tratamento

Atualmente existem três linhas gerais de abordagem terapêutica aos pacientes com AOS: próteses ventilatórias, cirurgias e dispositivos intrabucais. A indicação está condicionada às características de cada indivíduo portador da doença e, dependendo da situação, pode ser utilizado uma combinação destas modalidades^{94,95,96,97}.

⁹⁰ Lee W, Nagubadi S, Kryger M, et al.

⁹¹ Jordan AS, McEvoy RD.

⁹² Kapsimalis F, Kryeger MH.

⁹³ Ye L, Pien GW, Weaver TE.

⁹⁴ Kyzer S, Charuzi I.

As próteses ventilatórias, que são os aparelhos de pressão positiva(PAP's), possuem três formatos: aparelho de pressão positiva contínua(CPAP), aparelho de pressão positiva de dois níveis(BIPAP) e aparelho de pressão positiva autoajustável (APAP). A função destes dispositivos é criar um “colchão pneumático” faríngeo, impedindo seu colapso durante o sono. Estes aparelhos captam ar do ambiente e bombeiam para via aérea sob pressão positiva, por meio de uma interface, geralmente uma máscara. Eles apresentam sua melhor indicação nos pacientes com AOS moderada e severa. Estes aparelhos efetivamente diminuem a sonolência diurna dos pacientes e auxiliam no controle de comorbidades, apesar das evidências desta última afirmação ainda não estarem plenamente comprovadas⁹⁸.

O aparelho BIPAP permite o ajuste tanto da pressão inspiratória quanto da pressão expiratória. Sua indicação é para pacientes com: doença pulmonar restritiva, síndrome de hipoventilação com hipercapnia diurna e para aqueles pacientes que precisam de pressão muito elevada. Nestes últimos, aumenta o conforto na expiração⁹⁹.

Dentre os aparelhos citados, o mais utilizado é o CPAP. Entretanto, a limitação do cpap, bem como dos outros PAP's é a dificuldade de adesão do paciente. Fatores como: desconforto com a máscara, vazamento de ar, rinorréia, conjuntivite, ressecamento oral, congestão nasal, aerofagia, claustrofobia e desconforto torácico dificultam o uso regular do aparelho. O índice de intolerância chega até 50 % dos indivíduos indicados para protetização. E indivíduos com indicação de cpap, que não o usam, possuem um risco absoluto de mortalidade 10 % maior que os pacientes em uso regular do aparelho, em intervalo de 5 anos¹⁰⁰.

Este cenário leva à necessidade de alternativas terapêuticas que visem salvaguardar a saúde desses pacientes. Uma destas alternativas é o tratamento cirúrgico. Ele pode envolver

⁹⁵ Holty JE, GuilleminaultC.

⁹⁶ Kushida CA, Littner MR, Hirshkowitz M, et al.

⁹⁷ Kushida CA, Morgenthaler TI, Littner MR, et al.

⁹⁸ Kushida CA, Littner MR, Hirshkowitz M, et al

⁹⁹ Kushida CA, Littner MR, Hirshkowitz M, et al

¹⁰⁰ Holty JE, GuilleminaultC.

modificações na estrutura da via aérea superior, visando melhorar o fluxo de ar, ou o controle da obesidade^{101 e 102}.

Pacientes com AOS apresentam restrição no fluxo aéreo, durante o sono, por colapso em algum(s) ponto(s) entre a nasofaringe e a hipofaringe. Este colapso pode decorrer de obstruções anatômicas (mecânicas) associadas à diminuição do tônus dos músculos dilatadores da faringe (genioglosso, tensor do palato, geniioideo e estilohioideo). Esses pacientes são respiradores bucais na maioria das vezes. Entretanto, a respiração nasal é a mais eficiente, pois o nariz possui uma resistência menos variável que a da boca e, além disso, receptores que estimulam a ação dos músculos dilatadores da faringe. Estudos experimentais demonstraram que a obstrução nasal voluntária, ou o bloqueio dos reflexos nasofaríngeos por meio do uso de anestésicos, podem gerar apnéias, hipopnéias e dessaturação em indivíduos normais¹⁰³.

As cirurgias na via aérea superior têm por objetivo eliminar o colapso e diminuir a resistência à passagem do ar, sem que haja prejuízo em sua função normal e nas estruturas adjacentes¹⁰⁴.

¹⁰¹ Kyzer S, Charuzi I.

¹⁰² Holty JE, Guilleminault C.

¹⁰³ Holty JE, Guilleminault C.

¹⁰⁴ Holty JE, Guilleminault C.

Tabela 5 - Procedimentos cirúrgicos mais frequentes na via aérea superior

Efeito Anatômico	Sítio de Obstrução	Procedimento
1. Remoção de tecidos moles	Cavidade nasal Nasofaringe Orofaringe Hipofaringe	Polipectomia, turbinoplastias Adenoidectomia Tonsilectomia, uvulopalatofaringoplastia Glossectomias
2. Modificação do esqueleto facial e de tecidos moles	Cavidade nasal Orofaringe hipofaringe	Septoplastia Avanço maxilar Avanço mandibular Avanço de genioglosso Suspensão do hioide
3. Bypass de via aérea superior	Colapso faríngeo	Traqueotomia

Dentre os procedimentos cirúrgicos, quando bem indicados, os de maior sucesso são a tonsilectomia, o avanço maxilomandibular e, em casos bem selecionados a traqueotomia¹⁰⁵.

Outra alternativa terapêutica são os dispositivos intrabucais. Em geral, a indicação destes está direcionada para pacientes com AOS leve ou moderada, que não são bons candidatos para o uso de CPAP ou que não toleraram seu uso. É mandatório uma avaliação morfológica prévia da via aérea superior, para excluir os pacientes que porventura tenham indicação cirúrgica como melhor opção terapêutica¹⁰⁶.

1.3.9 Custos

O impacto econômico da AOS envolve: gastos no diagnóstico e tratamento, prejuízo na qualidade de vida, morbidades decorrentes, acidentes automobilísticos e queda de rendimento e acidentes de trabalho. Alguns estudos estimaram estes custos em bilhões de dólares por ano. Nos EUA a estimativa de gasto com acidentes automobilísticos relacionados a AOS, no ano de 2000,

¹⁰⁵ Holty JE, Guilleminault C.

¹⁰⁶ Kushida CA, Morgenthaler TI, Littner MR, et al.

foi de 15,9 bilhões de dólares. E, após o diagnóstico da doença, os gastos dos pacientes costumam dobrar, levando a um gasto de 3,4 bilhões de dólares com as consequências médicas da doença¹⁰⁷.

Dados referentes ao benefício do tratamento na redução destes custos ainda são escassos. Apesar de limitações metodológicas nestes estudos, como: seleção de indivíduos com predominância de AOS grave e falta de pareamento de controles por IMC, após acompanhamento por 5 anos, indivíduos tratados, de ambos gêneros, apresentam um gasto médico menor que os não tratados¹⁰⁸.

¹⁰⁷ Kapur V.

¹⁰⁸ Lee W, Nagubadi S, Kryger M, et al.

2 OBJETIVO

Este estudo tem por objetivo principal avaliar as comorbidades mais frequentemente associadas a cada gênero, bem como diferenças na arquitetura do sono, por meio de variáveis da polissonografia, em uma amostra de indivíduos estritamente obesos.

Como objetivos secundários faremos a análise das variáveis antropométricas e hábitos da amostra.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Tipo de Estudo

Este é um estudo observacional, do tipo transversal, que incluiu 284 pacientes monitorados no laboratório de sono do Hospital Universitário de Brasília. Foram incluídos os dados referentes aos exames realizados entre janeiro de 2006 até janeiro de 2009.

3.2 Critérios de Inclusão

Pacientes adultos, dos gêneros masculino e feminino, portadores de obesidade ($IMC \geq 30$) e apnéia obstrutiva do sono ($IAH \geq 5$).

3.3 Critérios de Exclusão

1. Prontuários com falta significativa de dados.
2. Pacientes em que a polissonografia transcorreu com dificuldades técnicas.
3. Pacientes que não quiseram participar do estudo.
4. Pacientes com narcolepsia ou hipersonia idiopática, distúrbios neuromusculares, alterações psiquiátricas, grávidas e indivíduos com cardiopatia ou doença pulmonar grave.

3.4 Aspectos Éticos

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em humanos, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Brasília, em 25 de março de 2009.

3.5 Protocolo

Realizou-se levantamento dos prontuários de pacientes com polissonografias, executadas entre os anos de 2006 e 2009, no laboratório de sono do HUB. Os pacientes foram selecionados conforme os critérios supracitados. Em seguida contactados e informados sobre o protocolo de pesquisa. Aqueles que aceitaram participar, receberam o termo de consentimento informado para assinatura.

Os indivíduos foram agrupados por gênero e divididos em dois grupos: masculino e feminino.

As seguintes variáveis foram selecionadas e divididas em categorias conforme a seguir:

- A. Antropométricas e hábitos: gênero, idade, IMC, circunferência cervical, Escala de sonolência de Epworth, tabagismo e etilismo.
- B. Polissonográficas: Lat S, Lat REM, % delta, % REM, SatO2 min., T90, IAH e Índice de microdespertares.
- C. Comorbidades : HAS, IAM, angina, arritmia, ICC, AVC, diabetes, hipotireoidismo, depressão, asma, DPOC.

As variáveis selecionadas foram analisadas de forma comparativa entre os grupos . Para se comparar a diferença entre os gêneros para as variáveis contínuas, expressas em média e desvio-padrão, utilizaram-se o “ teste t de Student” quando a distribuição se mostrou Gaussiana e o “ teste de Mann-Whitney” nos quais a distribuição Gaussiana não foi verificada. O teste de qui-quadrado ou exato de Fisher foi empregado no caso em que as variáveis são categóricas e expressas em porcentagem.

3.6 Polissonografia

O exame de polissonografia (PSG) foi realizado no Laboratório de Sono do Hospital Universitário de Brasília, na primeira noite de sono dos pacientes, por técnicas capacitadas, conforme os critérios de Rechtschaffen e kalles revisados por Carskadon e Rechtschaffen. Os pacientes foram orientados a comparecer ao laboratório às 21 horas. Os cabelos deviam estar adequadamente lavados e secos para boa fixação dos eletrodos. Os pacientes do gênero masculino compareceram sem barba ou bigode. Todos foram orientados a realizar suas refeições, como de costume, evitando ingestão de cafeína, álcool ou qualquer outro tipo de estimulante. Foram também orientados a trazer roupas confortáveis e adequadas ao sono.

Logo após a chegada e apresentados ao ambiente do laboratório de sono, foram solicitados a responder ao questionário sobre dados clínicos, epidemiológicos, doenças associadas e escala de sonolência de Epworth.

Após conclusão do questionário, as técnicas procederam a montagem para polissonografia basal. Foram posicionados eletrodos de eletroencefalografia (EEG), eletrooculografia (EOG), eletromiografia (EMG), eletrocardiografia (ECG), sensores nasais de fluxo, sensor digital de oximetria, cintas torácica e abdominal, sensor de movimentação de membros inferiores e sensores de posição e ronco.

A configuração de canais do polígrafo ficou conforme a seguir:

- A. Eletroencefalografia registrada em três canais por quatro pares de eletrodos posicionados nas regiões frontal, central e occipital, tendo como referência o lóbulo da orelha contralateral.
- B. Eletrooculografia registrada por dois pares de eletrodos, em um canal cada par, posicionados na região orbital superior de um lado e inferior do outro.
- C. Eletromiografia registrada em um canal por um par de eletrodos posicionados nas regiões submentonianas direita e esquerda.

- D. Eletrocardiografia registrada em um canal com três eletrodos posicionados respectivamente: na linha hemiclavicular esquerda no terceiro espaço intercostal, na linha hemiclavicular direita no terceiro espaço intercostal e outro no quinto espaço intercostal da linha axilar anterior esquerda.
- E. Cintas torácica e abdominal registradas em dois canais, posicionadas na altura do quinto espaço intercostal e três centímetros acima do umbigo.
- F. Sensor de ronco registrado por um canal e posicionado acima da fúrcula esternal.
- G. Oximetria de pulso registrada em um canal, com sensor posicionado no segundo dedo da mão direita.
- H. Sensores de fluxo registrados em dois canais com cânula e termistor posicionados nas narinas.
- I. Sensor de movimento de membros inferiores registrado em dois canais com dois eletrodos posicionados nas faces laterais de cada perna.
- J. Sensor de posição

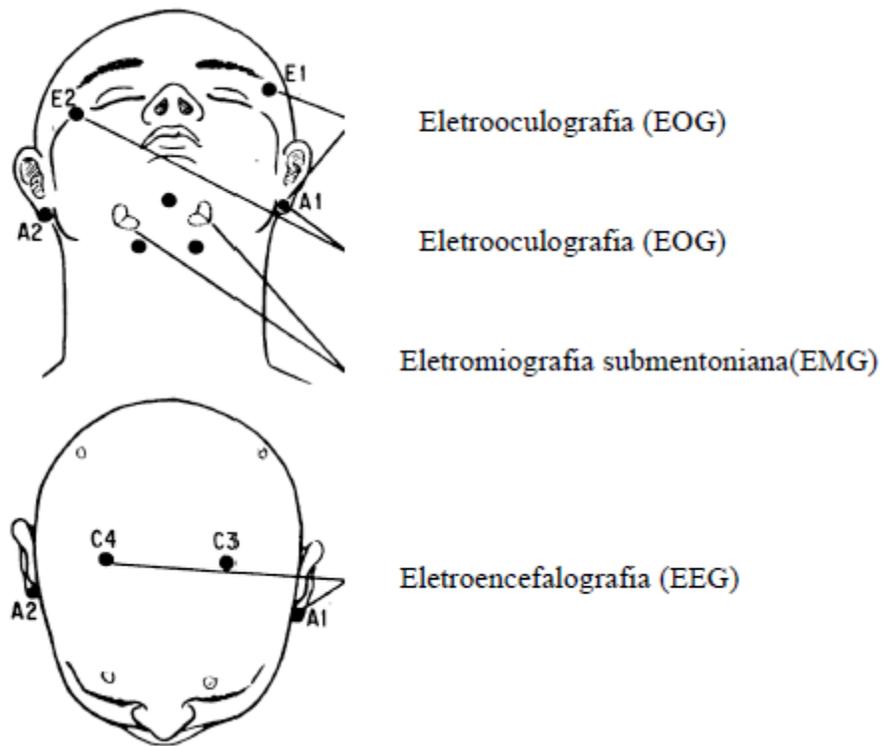


Figura 5 – Posicionamento dos eletrodos da eletrooculografia, eletromiografia submentoniana e da eletroencefalografia. (adaptado de Martinez e cols)

Os pacientes foram orientados a chamar uma das técnicas responsáveis, para desligamento do polígrafo, caso necessitassem interromper o exame.

O relatório final da PSG contemplou as seguinte variáveis:

- A. Tempo total de registro(TTR): período decorrido entre o apagar das luzes até acendê- las, medido em minutos.
- B. Período total de sono (PTS): período decorrido entre a primeira época de sono e a última, caracterizada no eletroencefalograma, excluídos a latência do sono e o período desperto ainda deitado na cama, medido em minutos.
- C. Tempo total de sono (TTS) : somatório de todos os estágios de sono, medido em minutos.
- D. Eficiência do sono(EfS) : razão entre o TTS e o PTS em percentual.

- E. Latência de sono (LatS) : tempo decorrido entre o apagar das luzes e o primeiro estágio de sono caracterizado no eletroencefalograma, medido em minutos.
- F. Latência de REM (Lat REM): tempo decorrido entre o início do sono e a primeira época de sono REM, medido em minutos.
- G. Despertares (Desp): número de despertares inferiores a 15 segundos por hora de sono.
- H. Movimentos corporais (MC): número de movimentos corporais, inclusive: mudanças de decúbito, por hora de sono.
- I. Tempo de ronco (TRon): somatório dos episódios de ronco no TTS medido em minutos.
- J. Movimentos de pernas (MP): número de movimentos por hora de sono, captados nos eletrodos tibiais.
- K. Percentagem de estágio 1(%E1): tempo total de estágio 1 dividido pelo TTS.
- L. Percentagem de estágio 2(%E2): tempo total de estágio 2 dividido pelo TTS.
- M. Percentagem de estágio delta (%DELTA): tempo total de estágio delta dividido pelo TTS.
- N. Percentagem de estágio REM (%REM): tempo total de estágio REM dividido pelo TTS.
- O. Apnéia central (AC): número de eventos de ausência total de fluxo, superior a 10 segundos, sem haver esforço respiratório, por hora de sono.
- P. Apnéia obstrutiva (AO): número de eventos de ausência total de fluxo, superior a 10 segundos , apesar de esforço respiratório, por hora de sono.

- Q. Apnéia mista (AM): número de apnéias com componente central e obstrutivo por hora de sono
- R. Hipopnéia (Hip): número de eventos de redução de 30% do fluxo, durando mais que 10 segundos, seguido de dessaturação de 4%, por hora de sono.
- S. Índice de apnéia e hipopnéia (IAH) :somatório de apnéias e hipopnéias por hora de sono.

O aparelho utilizado para o exame foi o Fast-Poli 26i, da marca Celera Tecnologia em Equipamentos Médicos®, registrado na ANVISA sob o n°G5W70MY4217.

3.7 Estatística

A comparação da diferença entre os gêneros para as variáveis contínuas, expressas em média e desvio- padrão, foi feita com o teste t de Student quando a variável apresentava distribuição Gaussiana (verificada com o teste de Kolmogorov- Smirnov). O teste de Mann – Whitney foi utilizado para aquelas em que a distribuição Gaussiana não foi verificada. O teste qui-quadrado ou o exato de Fisher foi empregado para variáveis categorizadas expressas em porcentagem. Consideraram-se significativos valores $p < 0,05$. Os cálculos foram realizados com o software SAS 9.2 for Windows .

4 RESULTADOS

4.1 Pacientes Excluídos

Foram excluídos 143 pacientes que fizeram exame no laboratório, durante o período de estudo, e não se encaixavam nos critérios de inclusão.

4.2 Pacientes Incluídos

A amostra do estudo consistiu de um total de 284 indivíduos, sendo 137(48,2%) do gênero masculino e 147(51,8%) do gênero feminino. As variáveis foram analisadas conforme a seguir:

4.2.1 Variáveis Antropométricas e de Hábitos

O IMC médio da amostra foi de $37,80 \pm 7,22$ Kg /m², sendo $35,56 \pm 5,37$ Kg /m² no gênero masculino e $39,89 \pm 8,07$ Kg /m² no gênero feminino , em que houve diferença estatisticamente significativa ($p < 0,0001$). Observamos diferença estatisticamente significativa na circunferência do pescoço. A média da amostra foi de $41,81 \pm 4,22$ cm, sendo $44,51 \pm 3,10$ cm no gênero masculino e $39,26 \pm 3,50$ cm no gênero feminino ($p < 0,0001$). Outra variável com diferença estatisticamente significativa foi etilismo, no qual a média da amostra foi 23,85% , com predomínio no gênero masculino, 33,88% em contraste com 11,34% no gênero feminino. ($p = 0,0001$)

Não observamos diferença estatisticamente significativa na idade, tabagismo e ESE. As médias, desvio padrão e p valor destas variáveis encontram-se na Tabela 6.

Tabela 6 – Médias das variáveis antropométricas e hábitos por gênero

Variável	Total	Masculino	Feminino	valor de p
Idade(anos)	45,65 ± 13,98	45,69 ± 14,48	45,60 ± 13,56	0,9579
IMC(Kg/m ²)	37,80 ± 7,22	35,56 ± 5,37	39,89 ± 8,07	<0,0001
CP (cm)	41,81 ± 4,22	44,51 ± 3,10	39,26 ± 3,50	<0,0001
ESE (pontos)	10,44 ± 4,90	10,13 ± 4,64	10,74 ± 5,15	0,3799
Etilismo(%n)	23,85	33,88	11,34	0,0001
Tabagismo(%n)	9,13	9,84	8,25	0,6852

IMC: índice de massa corporal; CP: circunferência do pescoço; ESE: Escala de sonolência de Epworth

4.2.2 Variáveis Polissonográficas

A média de latência de REM da amostra foi de 134,58±78,53 minutos, sendo 122,30±68,28 minutos no gênero masculino e 146,50,±85,93 minutos no gênero feminino, havendo diferença estatisticamente significativa.(p=0,0210) A média do %delta da amostra foi de 8,87± 7,15%, sendo 7,55±6,57% no gênero masculino e 10,09±7,48% no gênero feminino, havendo diferença estatisticamente significativa.(p=0,0037) O IAH médio da amostra foi de 23,70± 24,19 eventos/hora, sendo 30,56±27,52 eventos/hora no gênero masculino e 17,31±18,54 eventos/hora no gênero feminino, havendo diferença estatisticamente significativa.(p=0,0001) O índice de microdespertares médio da amostra foi de 33,04± 24,91 eventos/hora, sendo 38,37±27,44 eventos/hora no gênero masculino e 28,07±21,23 eventos/hora no gênero feminino, havendo diferença estatisticamente significativa, p=0,0017.

As demais variáveis polissonográficas não apresentaram diferenças estatisticamente significativas e estão apresentadas com média, desvio padrão e valor de p na Tabela 7.

Tabela 7 – Médias das variáveis polissonográficas por gênero

Variável	Total	Masculino	Feminino	Valor de p
LatS(min.)	18,68 ± 26,00	18,82 ± 29,69	18,55 ± 22,14	0,5934
LatREM(min.)	134,58 ± 78,53	122,30 ± 68,28	146,50 ± 85,93	0,0210
% Delta(%)	8,87 ± 7,15	7,55 ± 6,57	10,09 ± 7,48	0,0037
%REM(%)	17,54 ± 8,12	18,27 ± 7,93	16,86 ± 8,28	0,1447
SatMin.(%)	76,42 ± 12,36	76,35 ± 11,60	76,48 ± 13,09	0,5030
T90(%)	23,08 ± 31,72	18,81 ± 26,67	27,12 ± 35,47	0,8711
IAH(n/h)	23,70 ± 24,19	30,56 ± 27,52	17,31 ± 18,54	<0,0001
Micro(n/h)	33,04 ± 24,91	38,37 ± 27,44	28,07 ± 21,23	0,0017

LatS: Latência do sono; LatREM: Latência para o sono REM; %Delta: Percentual de sono delta; %REM: Percentual de sono REM; SatMin: Saturação Mínima de Oxigênio; T90: Percentual do tempo de sono com saturação de oxigênio abaixo de 90% ; IAH: Índice de Apnéia e Hipopnéia; Micro: Número de microdespertares por hora de sono.

4.2.3 Comorbidades

Infarto Agudo do Miocárdio foi relatado por 3,9% desta amostra, sendo observado em 6,57% do gênero masculino e 1,38% do gênero feminino, havendo associação estatisticamente significativa com o gênero masculino. (p=0,0245) Diabetes Melitus foi relatada por 14,8% da amostra, observada em 9,49% do gênero masculino e 29% do gênero feminino, havendo associação estatisticamente significativa com o gênero feminino. (p=0,0132) Hipotireoidismo foi relatado por 11,3% da amostra, sendo observada em 2,19% do gênero masculino e 20,00% do gênero feminino, havendo associação estatisticamente significativa com gênero feminino. (p<0,0001) Depressão foi relatada por 50,40% da amostra, sendo observada em 51,22% do gênero masculino e 81,63% do gênero feminino, havendo associação estatisticamente significativa com o gênero feminino. (p<0,0001)

As demais comorbidades não apresentaram associação estatisticamente significativa com nenhum dos gêneros. Suas médias e p valor estão representadas na Tabela 8.

Tabela 8 – Prevalência de comorbidades por gêneros

Variável	Total	Masculino	Feminino	Valor de p
Hipertensão Arterial Sistêmica (%n)	58,30	57,66	58,90	0,8326
Infarto Agudo do Miocárdio (%n)	3,90	6,57	1,38	0,0245
Arritmia (%n)	2,50	1,46	3,45	0,4486
Insuficiência Cardíaca Congestiva (%n)	0,70	0,00	1,38	0,4986
Angina (%n)	0,00	0,00	0,00	-
Acidente Vascular Cerebral(%n)	0,00	0,00	0,00	-
Diabetes Melitus (%n)	14,80	9,49	29,00	0,0132
Hipotireoidismo (%n)	11,30	2,19	20,00	<0,0001
Depressão (%n)	50,40	51,22	81,63	<0,0001
Asma (%n)	20,10	21,90	18,62	0,4934
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (%n)	1,10	0,73	1,38	1,0000

5 DISCUSSÃO

Este estudo avalia uma população clínica de adultos obesos, com média de idade e número de participantes semelhantes entre os gêneros.

5.1 Variáveis Antropométricas e Hábitos

A associação de AOS e obesidade é bem estabelecida há décadas.⁽⁶⁰⁾ Entretanto, há controvérsias quanto à possibilidade de diferenças nas características da obesidade entre os gêneros interferirem na incidência e prevalência da AOS, bem como na sua gravidade. Homens costumam acumular gordura no abdômen e pescoço, enquanto mulheres acumulam predominantemente no quadril, coxas e nádegas¹⁰⁹. O acúmulo de gordura na região cervical é visto como preditor relevante na severidade da AOS. Tanto que a medida da circunferência cervical tornou-se rotina na avaliação, destes pacientes, ao longo do tempo. Estudo de Dancey e cols. sugere que o acúmulo de gordura cervical, predominante no gênero masculino, explica apenas 20 % da variabilidade do IAH¹¹⁰. Estudo de Simpson e cols. sugere que a severidade da OSA em homens está relacionada ao acúmulo de gordura na região abdominal e em mulheres na região cervical, contrariando a crença vigente¹¹¹. Contudo, em nossa amostra, conforme relatos prévios da literatura^{112 e 113}, observamos que as mulheres com AOS tem IMC maior ($39,89 \pm 8,07$ vs $35,56 \pm 5,37$) $p < 0,0001$ que o dos homens e estes apresentam maior circunferência cervical ($44,51 \pm 3,10$ vs $39,26 \pm 3,50$) $p < 0,0001$ e maior gravidade da doença IAH ($30,56 \pm 27,52$ vs $17,31 \pm 18,54$) $p < 0,0001$.

¹⁰⁹ Simpson R, Mukherjee S, Cooper M, et al.

¹¹⁰ Dancey D, Hanly P, Soong C et al .

¹¹¹ Simpson R, Mukherjee S, Cooper M, et al.

¹¹² Mohsenin V.

¹¹³ Roedler DL, Olson E, Narayanan S, et al.

Diferenças relativas à queixa de sonolência entre os gêneros, considerando indivíduos apneicos, também é assunto controverso. Em 1993, Young e cols. observaram maior ocorrência de sonolência entre mulheres¹¹⁴, do que entre homens com AOS. Porém, a avaliação não foi feita com a Escala de Sonolência de Epworth, que se tornou ao longo do tempo, metodologia padrão de avaliação na maioria das publicações. Entretanto, em 1999 Gottlieb e cols. analisou amostra do Sleep Heart Health Study¹¹⁵. Observou que, apesar de diferença estatisticamente significativa na média de pontuação da ESE, que foi maior para o gênero masculino; não houve diferença entre os gêneros para associação de gravidade da doença e sonolência. Ou seja, quanto maior o IAH maior a ocorrência de sonolência, independentemente do gênero. Em 2004, Baldwin e cols., também avaliando a mostra do Sleep Heart Health Study¹¹⁶, utilizaram as metodologias empregadas pelos dois autores citados anteriormente, comparando-as. Percebeu maior pontuação da ESE no gênero masculino. Porém, observou que mulheres, apesar de pontuação dentro dos limites de normalidade, referiram-se mais frequentemente à sensação de cansaço, queixa frequente no trabalho de Young e cols. Os autores sugerem que a percepção de sonolência entre os gêneros é diferente e que a ESE é mais adequada para avaliação do gênero masculino que do feminino. Em nossa amostra, não observamos diferenças estatisticamente significativas na pontuação da ESE entre os gêneros (10,13±4,64 vs 10,74±5,15) p= 0,379. Vale ressaltar que a obesidade por si só é geradora de sonolência, independentemente de estar associada ou não à AOS¹¹⁷. E, como nossa amostra incluiu exclusivamente obesos, este pode ser um dos fatores que justifica a semelhança que observamos. Resta e cols obtiveram achado semelhante em amostra restrita a obesos¹¹⁸.

Com relação aos hábitos avaliados, houve associação significativa entre etilismo e o gênero masculino(33,88% vs 11,34%)p<0,0001, não havendo diferenças significativas para o

¹¹⁴ Young T, Palta M, Dempsey J, et al.

¹¹⁵ Gottlieb DJ, Whitney CW, Iber C, et al.

¹¹⁶ Baldwin CM, Kapur VK, Holberg CJ, et al.

¹¹⁷ Dixon JB, Dixon ME, Anderson ML, et al.

¹¹⁸ Resta O, Carpagno G, Lacedonia D, et al.

tabagismo (9,84% vs 8,25%) $p=0,6852$ ¹¹⁹. (30) Este achado é semelhante ao de Shepertycky e cols. ao comparar os gêneros em indivíduos obesos mórbidos com AOS¹²⁰.

5.2 Variáveis Polissonográficas

Analisando arquitetura do sono, por meio da polissonografia, contrariando relatos prévios da literatura, mulheres apresentaram um LatREM superior ao dos homens(146,5±85,93 vs 122,30 ±68,28) $p=0,0210$, apesar de terem uma maior prevalência de depressão. O achado esperado seria o encurtamento desta latência, clássico indicador de depressão. Entretanto, Armitage e cols¹²¹, comparando quadro clínico e achados da polissonografia em indivíduos diagnosticados com depressão e controles normais, não observaram diferenças estatisticamente significativas no LatREM dos dois grupos. Os achados de nossa amostra foram semelhantes ao estudo de Silva e cols.¹²² que, apesar de não restringir sua amostra a pacientes obesos, ao comparar variáveis polissonográficas entre os gêneros, o LatREM das mulheres também foi superior ao dos homens.

Ao contrário dos achados de Resta e cols.¹²³ Que, ao compararem variáveis polissonográficas entre obesos, notaram fortes indícios de maior fragmentação no gênero feminino; em nossa amostra a fragmentação do sono, avaliada pelos microdespertares, predominou no gênero masculino (38,37±27,44 vs 28,07±21,23) $p=0,0017$. O'Connor e cols.¹²⁴ ao compararem fragmentação do sono entre os gêneros, observaram que mulheres apresentavam um índice de microdespertares significativamente inferior ao dos homens no sono NREM e semelhante no sono REM. Este padrão de fragmentação acompanhou o padrão de predomínio de apnéias e hipopnéias no sono REM no gênero feminino, na amostra destes autores.

¹¹⁹ Peppard PE, Young T, Palta M, et al.

¹²⁰ Shepertycky MR, Banno K, Kryeger MH.

¹²¹ Armitage R, Trivedi M, Hoffmann R, et al.

¹²² Silva A, Andersen ML, De Mello MT, et al.

¹²³ Resta O, Carpagno G, Lacedonia D, et al.

¹²⁴ O'Connor C, Thornley KS, Hanly PJ.

Além disso, apesar de a percentagem de delta estar rebaixada em ambos grupos, as mulheres da amostra apresentaram uma percentagem significativamente superior a dos homens ($10,09 \pm 7,48$ vs $7,55 \pm 6,57$) $p=0,0037$, achado semelhante aos de Valencia-Flores e cols¹²⁵. Estas alterações reforçam achados prévios, sugerindo diminuição do sono de ondas lentas nos obesos^{126 e 127}. Entretanto, sugerem que, no público feminino, outros fatores devem estar envolvidos para que apresentem um IMC maior que o dos homens.

Semelhante ao achado de outros autores, o IAH dos homens foi superior ao das mulheres ($30,56 \pm 27,52$ vs $17,31 \pm 18,54$) $p < 0,0001$. Este achado corrobora o conhecimento vigente que a doença costuma ser mais grave no gênero masculino^{128, 129, 130}.

As demais variáveis polissonográficas: LatS, %REM, SATMIN E T90 não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os gêneros. Silva e cols. observaram em uma população clínica, sem restringir a avaliação a obesos, que as mulheres apresentavam uma LatS maior que a dos homens e que o %REM era semelhante entre os gêneros. O autor não avaliou dessaturações¹³¹. Entretanto, Resta e cols ao compararem os gêneros, restringindo a amostra a obesos, também não observaram diferenças estatisticamente significativas nessas variáveis¹³².

5.3 Comorbidades

Apesar das claras evidências da associação de HAS com obesidade e AOS¹³³, a associação com gêneros ainda não está bem estabelecida. Em nossa amostra, HAS foi a

¹²⁵ Mohsenin V, Yaggi HK, Shah N, et al.

¹²⁶ Rao M, Blackwell T, Redline S, et al. K,

¹²⁷ Theorell- Haglow J, Berne C, Janson C, et al.

¹²⁸ Lee W, Nagubadi S, Kryger M, et al.

¹²⁹ Kapur V.

¹³⁰ Resta O, Carpagno G, Lacedonia D, et al.

¹³¹ Silva A, Andersen ML, De Mello MT, et al.

¹³² Resta O, Carpagno G, Lacedonia D, et al.

¹³³ Mohsenin V, Yaggi HK, Shah N, et al

comorbidade mais frequente em ambos gêneros, porém não observamos diferenças estatisticamente significativas entre homens e mulheres (57,66 x 58,90 $p=0,8326$). Estes achados são semelhantes ao de Peppard e cols¹³⁴, ao avaliar pacientes do Wisconsin Sleep Cohort Study, ao longo de 4 anos. O autor não observou diferenças entre os gêneros. Em contrapartida Mosehlin e cols¹³⁵, analisando dados de outra coorte, Yale Sleep Cohort Study, encontraram resultado semelhante ao analisar a amostra como um todo. Porém, ao estratificá-la por quartis de IMC, observaram que os homens com maior IMC possuem um risco maior de apresentar HAS que mulheres com IMC semelhante.

A associação de doença isquêmica cardíaca (angina e IAM) com AOS é fortemente sugerida por estudos em populações clínicas. A prevalência de AOS em pacientes com doença coronária é estimada entre 30 e 57%¹³⁶. Peker e cols. acompanharam 308 indivíduos por 7 anos, sendo 105 com AOS(idade $51,8 \pm 8,9$ anos) e 203 controles sem a doença (idade $47,6 \pm 10,2$ anos). O autor observou um risco 5 vezes maior de doença coronária nos indivíduos com AOS, independentemente de outros fatores de risco¹³⁷. Com relação aos gêneros, Shahar e cols avaliando 1023 indivíduos, 426 femininos e 597 masculinos, observaram associação de AOS com doença coronariana, porém não observaram relação com os gêneros. Entretanto, Smith e cols. avaliando 773 indivíduos de ambos gêneros, encontraram maior associação de doença isquêmica no gênero masculino. Em nossa amostra observamos uma associação significativa entre IAM e gênero masculino (6,57% x 1,38% $p=0,0245$). Não observamos pacientes com angina.

Alguns estudos epidemiológicos apontam para uma associação entre Insuficiência Cardíaca Congestiva e AOS, porém a direção da associação não está bem estabelecida nem a associação com gêneros¹³⁸. Em nossa amostra, não houve diferenças estatisticamente significativas entre homens e mulheres (0 % x 1,38% $p=0,4986$)

A arritmia cardíaca é outra comorbidade frequentemente associada a AOS. Mehra e cols. avaliando 6441 indivíduos do “Sleep Heart Health Study” observaram que indivíduos com

¹³⁴ Peppard PE, Young T, Palta M, et al.

¹³⁵ Mohsenin V.

¹³⁶ Lee W, Nagubadi S, Kryger M, et al.

¹³⁷ Pecker Y, Carlson J, Hedner J.

¹³⁸ Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, et al.

AOS têm quatro vezes mais risco de desenvolver fibrilação atrial, três vezes mais risco para taquicardia ventricular e duas vezes mais risco de arritmia ventricular complexa que indivíduos sem a doença, independentemente de outros fatores de risco¹³⁹. Em nossa amostra, observamos indivíduos de ambos gêneros com arritmias, porém sem diferenças estatisticamente significativas entre homens e mulheres (1,46% x 3,45% p= 0,4486)

Outro evento isquêmico relacionado a AOS é o AVC. Vários estudos epidemiológicos encontraram uma associação independente entre as duas doenças. Shahar e cols. analisando amostra do “*Sleep Heart Health Study*” observaram um risco 1,58 vezes maior para desenvolver AVC, quando compararam indivíduos com IAH >11 a controles normais¹⁴⁰. Arzt e cols observaram um risco de 4,33 vezes, em intervalo de 4 anos, ao comparar indivíduos com IAH > 20 com indivíduos com IAH < 5. Em nossa amostra não tivemos indivíduos com AVC, provavelmente pela faixa etária dos pacientes avaliados¹⁴¹.

A incidência de diabetes mellitus na população geral é ligeiramente maior no gênero feminino quando comparado ao masculino. Estudo longitudinal de Celen e cols, que acompanharam 261 pacientes por 16 anos, mostrou uma incidência de diabetes tipo 2 significativamente maior no público feminino, quando compararam mulheres obesas e homens obesos portadores de AOS¹⁴². Este achado é compatível com o da nossa amostra na qual houve associação significativa de diabetes tipo 2 para o gênero feminino (29,00% vs 9,49%) p=0,0132.

Hipotireoidismo é uma doença frequente na população geral, e os portadores desta doença apresentam maior prevalência de AOS, que se encontra estimada entre 25 e 35%. A infiltração de mucopolissacarídeos e proteínas na língua e na faringe, bem como a alteração do controle dos dilatadores de faringe por neuropatia, são especulados como causas plausíveis desta maior prevalência de AOS nesses pacientes. Há relatos de regressão da doença após reposição de hormônio T4, em alguns casos¹⁴³. Em nossa amostra, observamos uma clara associação de hipotireoidismo com o gênero feminino (20,00% vs 2,19%) p<0,0001.

¹³⁹ Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, et al.

¹⁴⁰ Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al.

¹⁴¹ Artzt M, Young T, Finn L, et al.

¹⁴² Celen YT, Hedner J, Carlson J, et al.

¹⁴³ Attal P, Chanson P.

Outra comorbidade que mostrou associação significativa com o gênero feminino foi depressão (80% vs 63%) $p < 0,0001$, apesar de alta prevalência no gênero masculino. Na população geral, sua prevalência varia entre 5,8 e 8,4 %, subindo para 9,4 a 12,9 % entre os portadores de doenças crônicas.1). Existe maior associação de depressão com o público feminino na população geral¹⁴⁴. Em nossa amostra este padrão se manteve inalterado.

A DPOC é uma doença que acomete entre 5 a 15% dos indivíduos adultos, geralmente acima de 50 anos de idade, em países industrializados. A doença costuma ter uma predominância no gênero masculino e em tabagistas, onde 50% destes apresentam a doença após os 65 anos de idade. Estudos sugerem que a prevalência de AOS em indivíduos com DPOC esteja em torno de 14% e que a prevalência de DPOC em indivíduos com AOS esteja em torno de 11%¹⁴⁵. Smith e cols observaram maior associação de DPOC com gênero feminino¹⁴⁶. Entretanto, em nossa amostra não observamos diferenças estatisticamente significativas entre mulheres e homens (1,38% 0,73% $p = 1,0000$). Este fato pode estar relacionado a uma baixa prevalência desta doença em nossa amostra, em decorrência da faixa etária dos indivíduos.

Asma também é uma doença pulmonar associada a AOS. Shepertycky e cols analisaram uma população clínica de 260 indivíduos, sendo 130 de cada gênero e com média de idade (48,02 x 47,58) e IMC(40,41 x 40,05) semelhantes entre mulheres e homens. Em sua amostra houve uma associação significativa entre asma e o gênero feminino¹⁴⁷. Entretanto, em nossa amostra apesar de uma significativa prevalência da doença entre os gêneros, não houve diferenças estatisticamente significativas entre mulheres e homens (18,62 x 21,90 $p = 0,4934$). Não existem outras publicações ao nosso conhecimento que tenham reproduzido os achados deste autor.

¹⁴⁴ McCall WV, Harding D, O'Donovan C.

¹⁴⁵ Zamarrón C, Garcia V, Morete E, et al.

¹⁴⁶ Smith R, Ronald J, Delaive K, et al.

¹⁴⁷ Shepertycky MR, Banno K, Kryeger MH.

CONCLUSÃO

Este estudo observou diferenças entre os gêneros, em variáveis antropométricas e hábitos, nas variáveis polissonográficas e nas comorbidades associadas. Em nossa amostra, homens possuem maior circunferência cervical, maiores índices de apnéia e fragmentação do sono, maior utilização de álcool e maior propensão a infarto do miocárdio. Mulheres, em contrapartida, costumam ser mais obesas e têm maior propensão para Diabetes Mellitus, hipotireoidismo e depressão.

BIBLIOGRAFIA

Lee W, Nagubadi S, Kryger M, et al. **Epidemiology of Obstructive Sleep Apnea: a Population – based Perspective.** Expert Rev Respir Med. 2008 Jun; 2 (3): 349- 64.

Young T, Peppard P, Gottlieb D. **Epidemiology of Obstructive Sleep Apnea. A Population Helth Perspective.** Am J Respir Crit Care Med .2002 Feb; 165 1217- 39.

Kyzer S, Charuzi I. **Obstructive sleep apnea in obese.World.** J Surg.1998 Sep; 22(9): 998-1001.

Kapur V. **Obstructive Sleep Apnea: Diagnosis, Epidemiology, and Economics.** Respir Care .2010 Sep; 55 (9) :1155-64.

Rao M, Blackwell T, Redline S, et al. K, **Association Between Sleep Architecture and Mesures of Body Composition .**Sleep . 2009 Jan; 32 (4) 483- 90.

Theorell- Haglow J, Berne C, Janson C, et al. **Associations between Short Sleep Duration and Central Obesity in Women .**Sleep .2010 Jan; 33 (5) 593- 98.

Resta O, Carpagno G, Lacedonia D, et al. **Gender Difference in Sleep Profile of Severely Obese Patients with Obstructive. Sleep Apnea Respir Med .**2005 99 91- 96.

Shepertycky MR, Banno K, Kryeger MH. **Differences between men and women in the clinical presentation of patients diagnosed with obstructive sleep apnea syndrome. Sleep.** 2005 Mar;28(3):309-14.

Krishnan V, Collop NA. **Gender differences in sleep disorders.** Curr Opin Pulm Med. 2006 Nov;12(6):383-9.

Barbera J. **Sleep and dreaming in Greek and Roman philosophy.** Sleep Med. 2008 Dec; 9(6):906-10.

Dement WC. **History of sleep medicine.** Neurol Clin. 2005 Nov;23(4):945-65.

Aserinsky E, Kleitman N. **Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena during sleep.** J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2003 Oct;15(4):454-5.

Deak M, Epstein L. **The history of polysomnography.** Sleep Med Clin.2009Apr; 4(2):313-21.

Robert C, Wilson CS, Gaudy JF, et al. **The evolution of sleep science literature over 30 years: A bibliometric analysis.** Scientometrics. 2007 Fev;73(2):231-56.

Silva, R. **Introdução ao estagiamento do sono humano.** Braz J Eplepsy Clin Neuophysiol. 1996 Fev; 3(2):187-99.

Silva R. **Introdução à técnica de polissonografia.** Braz J Eplepsy Clin. 1995 jan; 1(1):23-32.

Clinical Guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults- The evidence report . **National Institutes of Health.** Obes Res. 1998Sep;6 Suppl 2 :51S-209S.

Fogel RW, Costa DL. **A theory of technophysio evolution, with some implications for forecasting population, health care costs, and pension costs.** Demography. 1997 Feb;34(1):49-66.

Caballero B. **The global epidemic of obesity: an overview.** Epidemiol Rev. 2007Jun; 29:1-5.

James WP. **The epidemiology of obesity: the size of the problem.** J Intern Med. 2008 Apr; 263(4):336-52.

Racette SB, Deusinger SS, Deusinger RH. **Obesity: overview of prevalence, etiology, and treatment.** Phys Ther. 2003 Mar; 83(3):276-88.

Abrantes MM, Lamounier JA, Colosino EA. **Prevalência de sobrepeso e obesidade nas regiões Nordeste e Sudeste do Brasil.** Rev Assoc Med Bras. 2003 Jan; 49(2):162-6.

Marinho SP, Martins IS, Perestrelo JP, et al. **Obesidade em adultos de segmentos pauperizados da sociedade.** Rev Nutr. 2003 Apr; 15(2):195-201.

Nielsen LS, Danielsen KV, Sorensen TI. **Short sleep duration as a possible cause of obesity: critical analysis of the epidemiological evidence.** Obes Rev. 2011 Feb; 12(2):78-92.

Resta O, Foschino MP, Bonfido P, et al. **Low sleep quality and daytime sleepiness in obese patients without obstructive sleep apnoea syndrome.** J Intern Med. 2003 May; 253(5):536-43.

Vgontzas AN, Bixler EO, Tan TL, et al. **Obesity without sleep apnea is associated with daytime sleepiness.** Arch Intern Med. 1998 Jun; 158(12):1333-7.

Carter R 3rd, Watenpaugh DE. **Obesity and obstructive sleep apnea: or is it OSA and obesity?** Pathophysiology. 2008 Aug; 15(2):71-77.

Pillar G, Shehadeh N. **Abdominal fat and sleep apnea: the chicken or the egg?** Diabetes Care. 2008 Feb; 31 Suppl 2: S303-9.

Peppard PE, Young T, Palta M, et al. **Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing.** JAMA. 2000 Dec; 284(3):3015-21.

Basta M, Lin HM, Pejovic S, et al. **Lack of regular exercise, depression, and degree of apnea are predictors of excessive daytime sleepiness in patients with apnea: sex differences.** J Clin Sleep Med. 2008 Feb;4(1):19-25.

Tasali E, Leproult R, Ehmann DA, et al. **Slow wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans.** Proc Natl Acad Sci USA. 2008 Jan; 105(3):1044-9.

Klok MD, Jakobsdottir S, Drent ML. **The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans : a review.** Obes Rev. 2007 Jan ; 8(1):21-34.

Ransford CP. **A role for amines in the antidepressant effect of exercise: a review.** Med Sci Sports Exerc. 1982;14(1):1-10.

Zwillich CW. **Obstructive sleep apnoea causes transient and sustains systemic hypertension.** Int J Clin Pract. 199 Jun;53(4):30-5.

Hotamisligil GS. **Inflammation and metabolic disorders.** Nature. 2006 Dec;444(7121):860-7.

American Academy of Sleep Medicine. **International classification of sleep disorders.** Diagnostic and coding manual (ICSD-2). 2nd ed. Westchester, IL, 2005.

Sulit L, Stofer-Isser A, Kichner HL, et al. **Differences in polysomnography predictors of hypertension and impaired glucose tolerance.** Sleep. 2006 Jun; 29(6):777-83.

Punjabi NM, Newman AB, Young TB, et al. **Sleep- disordered breathing and cardiovascular disease: an outcome based definition of hypopneas.** Am J Respir Crit Care Med. 2008 May ; 177(10):1150-55.

Young T, Palta M, Dempsey J, et al. **The occurrence of sleep- disordered breathing among middle-aged adults.** N Engl J Med. 1993 Apr; 32(17):1230-35.

Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, et al. **Obstructive sleep apnea in the São Paulo sleep study.** Sleep Med. 2010 May;11(5):441-6.

Kyzer S, Charuzi I. **Obstructive sleep apnea in the obese.** World J Surg. 1998 Sep; 22(9):998-1001.

Punjabi NM. **The epidemiology of adult obstructive sleep apnea.** Proc Am Thorac Soc. 2008 Feb; 5(2):136-43.

Lin CM, Davidson TM, Ancoli-Israel S. **Gender differences in obstructive sleep apnea and treatment implications.** Sleep Med Rev. 2008 Dec;12(6):481-96.

Tishler PV, Larkin EK, Schuler MD, et al. **Incidence of sleep-disordered breathing in an urban population: the relative importance of risk factors in the development of sleep-disordered breathing.** JAMA. 2003 May;289(17):2230-7.

Newman AB, Foster G, Gilveber R, et al. **Progression and regression of sleep-disordered breathing with moderate changes in weight: the Sleep Heart Health Study.** Arch Intern Med. 2005 Nov; 165(20):2408-13.

Maislin G, Pack AL, Kribbs NB, et al. **A survey screen for prediction of apnea.** Sleep. 1995Apr; 18(3):158-66.

Kales A, Cadieux RJ, Bixler EO, et al. **Severe obstructive sleep apnea . I: Onset , clinical course , and characteristics.** J Chron Dis. 1985; 38(5):419-425.

Hoffstein V, Szalai JP. **Predictive value of clinical features in diagnosing obstructive sleep apnea.** Sleep. 1993 Feb;16(2):118-22.

Young T, Shahar E, Nieto Fj, et al. **Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study.** Arch Intern Med. 2002Apr;162(8):893-900.

Ye L, Pien GW, Weaver TE. **Gender differences in the clinical manifestation of obstructive sleep apnea.** Sleep Med. 2009 Dec;10(10):1075-84.

Kushida CA, Efron B, Guilleminault C. **A predictive morphometric model for obstructive sleep apnea syndrome.** Ann Int Med. 1997 Oct ;27(8):581-87.

Holty JE, GuilleminaultC. **Surgical options for treatment of obstructive sleep apnea.** Med Clin North Am. 2010 May. 94(3):479-515.

FriedmanM, SchalchP. **Surgery of the palate and oropharynx.** Otolaryngol Clin North Am. 2007 Aug; 40(4):829-43.

Epstein L, Kristo D, Strollo PJ, et al. **Clinical Guideline for the evaluation, manegement and lon-term care of obstructive sleep apnea in adults.** J Clin Sleep Med. 2009 Jun; 5(3):263-76.

Jordan AS, McEvoy RD. **Gender differences in sleep apnea: epidemiolog, clinical presentation and pathogenic mechanisms.** Sleep Med Rev.2003 Oct ; 7(5):377-89.

Kapsimalis F, Kryeger MH. **Gender and obstructive sleep apnea syndrome, part 1: Clinical features.** Sleep. 2002 Jun; 25(4):412-9.

Kushida CA, Littner MR, Hirshkowitz M, et al. **Practice parameters for the use of continuous positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders.** Sleep. 2006 Mar. 29(3):375-80.

Kushida CA, Morgenthaler TI, Littner MR, et al. **Practice parameters for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea with oral apliances: an update for 2005.** Sleep. 2006 Feb. 29(2):240-3.

Strobel R, Rosen R. **Obesity and Weight Loss in Obstructive Sleep Apnea: A Critical Review.** Sleep. 1996; 19(02):104-115.

Simpson R, Mukherjee S, Cooper M, et al. **Sex Differences in The Association of Regional Fat Distribution with the Severity of Obstructive Sleep Apnea.** Sleep. 2010 33(4):467-74

Dancey D, Hanly P, Soong C et al . **Gender Differences in Slepp Apnea : The Role of Neck Circumference.** Chest. 2003 May;123(5): 1544 - 50.

Mohsenin V. **Gender Differences in the Expression of Sleep –Disordered Breathing.** Chest. 2001 Nov; 120(5): 1442- 47

Roedler DL, Olson E, Narayanan S, et al. **Gender –Specific Differences in a Patient Population with Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome.** Gend Med. 2007 Dec ; 4(4):329-38.

Gottlieb DJ, Whitney CW, Iber C, et al. **Relation of sleepness to respiratory disturbance index: the Sleep Heart Health Study.** Am J Crit Care Med. 1999 Feb; 159(2):502-7.

Baldwin CM, Kapur VK, Holberg CJ, et al. **Assotiations between gender and measures of daytime somnolence in the Sleep Heart Health Study.** Sleep. 2004 Mar; 27(2):305-7.

Dixon JB, Dixon ME, Anderson ML, et al. **Daytime sleepness in the obese: not as simple as obstructive sleep apnea.** Obesity. 2007Oct;15(10):2504-11.

Armitage R, Trivedi M, Hoffmann R, et al. **Relatinoship between objective and subjective measures in depressed patients and healthy controls.** Depress Anxiety. 1997;5(2):97-102.

Silva A, Andersen ML, De Mello MT, et al. **Gender and age differences in polysomnography findings and sleep complaints of patients referred to a sleep laboratory.** Braz J Med Biol Res. 2008 Dec; 41(12):1067-75.

O'Connor C, Thornley KS, Hanly PJ. **Gender differences in the polysomnographic features of obstructive sleep apnea.** Am J Respir Crit Care Med. 2000 May;161(5): 1465-72.

Valencia- Flores M, Bliwise DL, Guilleminault C, et al. **Gender differences in sleep apnoea Syndrome.** J Sleep Res. 1992 Mar;1(1):51-3.

Mohsenin V, Yaggi HK, Shah N, et al. **The effect of gender on the prevalence of hypertension in obstructive sleep apnea.** Sleep Med. 2009 Aug;10(7):759-62.

Pecker Y, Carlson J, Hedner J. **Increased incidence of coronary disease in sleep apnoea: a long_term follow-up.** Eur Respir J. 2006 Sep;28(3):596-602.

Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, et al. **Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure.**

Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, et al. **Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: the Sleep Heart Health Study.** Am J Respir Crit Care Med. 2006 Apr; 173(8):910-6.

Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al. **Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease:cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study.** Am J Respir Crit Care Med. 2001 Jan; 163(1):19-25.

Artzt M, Young T, Finn L, et al. **Assotiation of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke.** Am J Respir Crit Care Med. 2005 Dec; 172(11):1447-51.

Celen YT, Hedner J, Carlson J, et al. **Impact of gender on incident diabetes mellitus in obstructive sleep apnea: a 16 -year follow-up.** J Clin Sleep Med. 2010 Jun; 6(3): 244-50.

Attal P, Chanson P. **Endocrine aspects of obstructive sleep apnea.** J Clin Endocrinol Metab. 2010 Feb;95(2):483-95.

McCall WV, Harding D, O'Donovan C. **Correlates of depressive symptoms in patients with obstructive sleep apnea.** J Clin Sleep Med. 2006 Oct; 2(4):424-6.

Zamarrón C, Garcia V, Morete E, et al. **Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea consequences.** Int J Chron Obstruct Pulm Dis. 2008;3(4):671-82.

Smith R, Ronald J, Delaive K, et al. **What are obstructive sleep apnea patients being treated for prior to this diagnosis?.** Chest.2002 Jan;121(1):164-72.

Anexos

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu _____, identidade nº _____, prontuário nº _____, acompanhado no ambulatório de pneumologia do Hospital Universitário –HUB, declaro ter lido e compreendido o presente termo de consentimento informado para participação no projeto de pesquisa clínica sobre o “Diferenças entre gêneros no padrão do sono e na ocorrência de comorbidades em pacientes obesos com apnéia *obstrutiva do sono*”, que informa o seguinte:

- Estou permitindo a participação, de livre e espontânea vontade, em uma pesquisa clínica que tem como objetivo principal: definir as comorbidades mais frequentemente associadas a cada gênero e as diferenças nas variáveis da polissonografia, de pacientes com obesidade e apnéia do sono;
- Será feita avaliação por meio de coleta de dados no prontuário, com levantamento das seguintes informações: variáveis da polissonografia, doenças tenho, idade, gênero e informações relativas ao meu exame clínico na noite do exame do sono;
- Quando a análise dos dados estiver concluída, terei total acesso aos seus resultados, podendo esclarecer toda e qualquer dúvida referente a esses com a equipe de pesquisadores;
- Todas as informações médicas e resultados de exames serão mantidos sob sigilo absoluto e a descrição dos dados em publicações científicas não identificará a pessoa examinada;
- Tenho a liberdade de desistir de participar da pesquisa a qualquer momento e sem prejuízos, se assim o desejar, bastando para tanto comunicar a minha decisão aos pesquisadores;
- Tenho também a garantia de que não terei nenhum tipo de ônus financeiro durante o processo de avaliação.

Brasília, de de 20.....

.....

Paciente

Pesquisadores

PROFº Dr. Carlos Alberto de Assis Viegas

End: HUB L2 NORTE; Fone : 34485280

Dr Ricardo Jose Benicio Valadares

End : HUB L2 NORTE ; Fone: 34485280

